

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - N° 283

**L'INTOXICATION AU PARAQUAT
CHEZ L'ENFANT**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 Juillet 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Nicole PEYRIN épouse PLANTIER

née le 26 Septembre 1945

aux GRANGES-GONTARDES (Drôme)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - N° 283

**L'INTOXICATION AU PARAQUAT
CHEZ L'ENFANT**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 Juillet 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Nicole PEYRIN épouse PLANTIER

née le 26 Septembre 1945

aux GRANGES-GONTARDES (Drôme)



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université : Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Monsieur P. PONCET, Maître Assistant
Troisième Vice-Président : Monsieur H. BONNET, Etudiant.

Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD, Administrateur Civil

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine GRANGE-BLANCHE- Directeur : Mr le Pr B. SALLE
 ALEXIS-CARREL - Directeur : Mr le Pr C. GIROD
 SUD-OUEST - Directeur : Mr le Pr J.M. ROBERT
 LYON-NORD - Directeur : Mr le Pr J.P. GARIN

Biologie Humaine : Mr le Pr J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences agrégé

Sciences Pharmaceutiques : Mr le Pr L. ODDOUX

Sciences Odontologiques : Mr le Dr R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S

Mathématiques : Mr le Pr H. BUCHWALTER

Physique : Mr le Pr R. UZAN

Chimie et Biochimie : Mr le Pr J. HUET

Sciences de la Nature : Mr le Pr J. BRUN

Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences agrégé

Observatoire de LYON : Mr le Pr J.H. BIGAY

Physique Nucléaire : Mr le Pr A. SARAZIN

Mécanique : Mr le Pr J. MATHIEU

I.U.T. n° 1 : Mr le Pr B. POUYET

I.U.T. n° 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur L. ROCHE

Assesseurs : Monsieur le Professeur A. BADINAND
Monsieur le Professeur R. FRANÇOIS
Monsieur le Professeur R. GILLY

A mes parents,

A Sophie, ma fille,

A mes frères et soeurs,

A mes amis,

dont la patience a été parfois mise
à rude épreuve.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. ROCHE

Il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de notre jury.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse
gratitude.

A NOS MAITRES ET JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BADINAND

Il a eu la bonté d'accepter de juger notre travail.

Qu'il veuille bien trouver ici la marque de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FRANÇOIS

Il a bien voulu accepter de faire partie de notre jury.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. GILLY

Il a inspiré ce travail.

Nous avons pu apprécier durant notre séjour dans son service la clarté de son enseignement et sa discipline dans le travail.

Mais nous avons apprécié aussi ses qualités humaines.

Sa compréhension ne s'est jamais accompagnée d'encouragement à la facilité et nous l'en remercions.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

- aux pédiâtres hospitaliers qui ont bien voulu nous aider dans notre étude en nous signalant leurs cas personnels.

- à Madame le Docteur VINCENT
qui nous a toujours accueillie avec gentillesse.

- à Monsieur le Docteur ROUZIUX
qui a bien voulu nous conseiller dans notre travail.

- à toute l'équipe du centre anti-poisons de Lyon
dont nous avons pu apprécier l'efficacité et la bonne humeur.

- à tous mes amis du service de pédiatrie.

— INTRODUCTION —

Le Paraquat dont l'action herbicide a été découverte en 1955 a été commercialisé pour la première fois en 1958 (dans le Royaume-Uni) puis ultérieurement dans les autres pays d'Europe et en Amérique du Nord.

L'expérimentation préalable à la commercialisation avait étudié la toxicité du produit chez l'animal mais l'étude avait porté sur la toxicité par inhalation qui est faible. Aucune étude n'avait été faite sur la toxicité par ingestion.

Or l'ingestion (accidentelle ou volontaire) d'herbicide contenant du Paraquat, s'est révélée quelques années plus tard, comme extrêmement dangereuse. L'ingestion par l'homme de quelques millilitres d'une solution à 20 % de Paraquat est mortelle le plus souvent, comme le montrent les publications à partir de 1967.

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas d'intoxication au Paraquat chez un enfant de 20 mois. Le caractère très inhabituel de l'évolution (qui a été dans ce cas favorable), nous a amenée à nous intéresser à cette intoxication en clinique humaine et plus spécialement chez l'enfant.

— P L A N —

Le plan suivi dans cette étude est le suivant :

- Chapitre 1 : Le Paraquat : structure et propriétés physico-chimiques
- Chapitre 2 : L'utilisation du Paraquat comme herbicide
- Chapitre 3 : Toxicité du Paraquat chez l'animal
- Chapitre 4 : L'intoxication en clinique humaine chez l'adulte :
Rappel des caractéristiques principales
- Chapitre 5 : Mécanisme d'action du Paraquat
- Chapitre 6 : Techniques de détection et de dosage
- Chapitre 7 : Métabolisme et élimination
- Chapitre 8 : L'intoxication au Paraquat chez l'enfant
- Chapitre 9 : Traitement
- Chapitre 10 : Le pronostic
- Texte de l'arrêté paru au J.O. (4 février 1975) concernant la réglementation de la distribution et de l'usage de ce produit.

- CHAPITRE I -

LE PRODUIT

A - STRUCTURE

Le Paraquat est un herbicide du groupe des ammoniums quaternaires.

Les ammoniums quaternaires constituent une famille chimique de composés organiques dont la molécule contient le groupement :



Cette famille chimique comprend :

- des agents thérapeutiques :
 - . ganglioplégiques
 - . curarisants
 - . anti-cholinestérasiques et cholinergiques
- des détergents,
- des herbicides.

Les herbicides appartenant à cette famille chimique sont des composés BIPYRIDYLIUM.

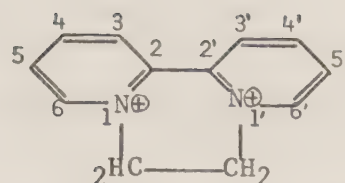
Leur structure commune résulte donc de la liaison de deux cycles pyridiniques, et de la fixation d'un radical sur chacun des deux atomes d'azote.

1°) Le MORFAMQUAT

1 1' bis (3-5 di Méthyl Morpholino Carbamyl Méthyl) 4-4' bipyridylum.

2°) Le DIQUAT

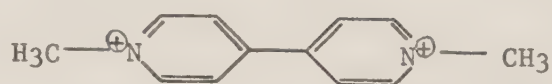
- 1-1' Ethylène, 2-2' bi-Pyridylum



- le Diquat existe sous deux formes : dibromure et dichlorure.

3°) Le PARAQUAT

- 1-1' diméthyl, 4-4' bi-Pyridylum



- Le Paraquat est également connu sous le nom de méthyl viologen.
- Il existe sous deux formes :
 - . le chlorure
 - . le diméthyl sulfate

B - PROPRIETES PHYSIQUES

- le Paraquat se présente sous forme de cristaux blancs, déliquescents, très solubles dans l'eau.
- il est inévaporable,
ininflammable,
non explosif,
- il se décompose en solution alcaline,
- $F^\circ = 174 - 180^\circ$,
- la solution concentrée est corrosive pour certains métaux (acier doux, aluminium, fer galvanisé).

C - PROPRIETES CHIMIQUES ET MODE D'ACTION DU PARAQUAT

Le Paraquat comme les autres composés bi-Pyridylum peut exister sous forme réduite ou sous forme oxydée et constitue de ce fait un système oxydo-réducteur.

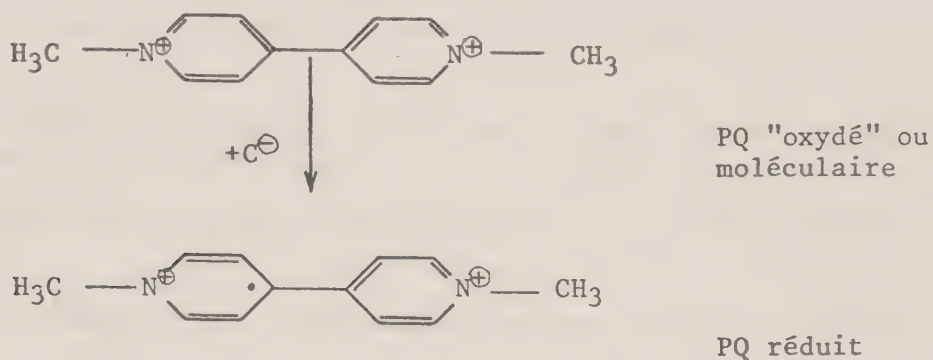
- c'est à ce titre que le Diquat et le Paraquat étaient connus bien avant la découverte de leur action herbicide, et utilisés comme

indicateur Redox (la réduction par saut d'un seul électron produit un composé libre stable de couleur vive) d'où le nom de méthyl viologen.

- cette propriété est également, comme nous le verrons, à l'origine d'une méthode de dosage.

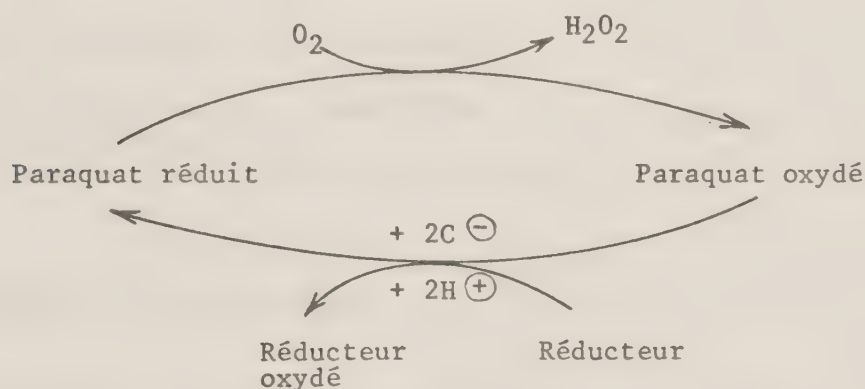
- le potentiel Red/ox de ce système est bas : approximativement - 300 mv à demi-réduction.

- le Paraquat est susceptible d'accepter des électrons se transformant ainsi en Paraquat réduit



- au contact de l'oxygène de l'air le Paraquat réduit est très rapidement reoxydé, régénérant ainsi la molécule primitive, et libérant du peroxyde d'hydrogène.

Une réaction cyclique d'oxydo-réduction est ainsi amorcée, avec à chaque cycle consommation d'une molécule d'oxygène et libération d'une molécule de peroxyde d'hydrogène.



Comme nous le reverrons dans le cours de cette étude, il semble que le cycle d'oxydo-réduction du Paraquat, soit un élément important, voire déterminant dans l'action toxique de ce produit sur l'organisme vivant plante ou animal.

— CHAPITRE 2 —

L'UTILISATION DU PARAQUAT COMME HERBICIDE

L'action herbicide du PARAQUAT a été découverte en 1955, puis expérimentée dans les laboratoires de l'I.C.I. (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES).

Ce produit a été commercialisé pour la première fois en 1958, par la même firme, au Royaume-Uni.

Ce n'est que quelques années plus tard qu'il a été introduit aux Etats-Unis.

Actuellement il est commercialisé dans une centaine de pays.

Son usage est très répandu dans le monde entier

- que ce soit dans le cadre de l'agriculture à grande échelle,
- ou pour le désherbage des jardins,
- il est utilisé également pour la destruction des plantes aquatiques,
- enfin il a été utilisé comme défoliant à des fins militaires.

En France, son usage a fait l'objet d'un arrêté en 1973, paru au Journal Officiel en 1975.

Nous envisageons successivement :

- les présentations commerciales,
- l'action herbicide,
- le mode d'utilisation en agriculture.

1 - LES PRESENTATIONS COMMERCIALES

Le Paraquat est vendu dans le commerce sous forme de solutions aqueuses contenant 25 à 420 g de produit actif par litre (concentration de 2,5 à 42 %) selon les fabricants et les pays.

Les produits les plus utilisés ont une concentration de 20 %.

Une forme solide (en granulés) et concentrée seulement à 5 %, est commercialisée pour l'usage domestique dans la plupart des pays.

Le Paraquat peut être sous forme de dichlorure ou de diméthylsulfate.

Le Paraquat peut être isolé ou associé au DIQUAT, dans des proportions variables.

En France il est distribué par l'I.C.I., firme anglaise, qui alimente également le Royaume-Uni et l'Allemagne de l'ouest et par la S.O.P.R.A. et Licorne (firmes françaises).

En France, la distribution et l'emploi de ce produit, ont fait l'objet de modifications récentes :

- en 1973, il est classé au tableau A des substances vénéneuses utilisées en agriculture
- l'arrêté de 1973 paru au Journal Officiel en 1975, précise entre autres :
 - . la concentration maximum autorisée dans les présentations commerciales (fixée à 20 %),
 - . la dénaturation obligatoire par des substances répulsives odorantes.

Le Tableau I est une liste des herbicides vendus dans différents pays dont la France, et contenant du Paraquat seul ou associé au Diquat.

II - L'ACTION HERBICIDE

Elle est semblable à celle du Diquat.

Le Paraquat est un herbicide :

- puissant,
- actif sur tout type de plante, mais plus particulièrement sur les graminées,
- d'action rapide et brève sur la plante,
- inactivé immédiatement au contact du sol,
- ne laissant aucun résidu toxique (ni dans la plante, ni dans le sol).

1°) L'action du Paraquat sur la plante

- cette action nécessite la présence de lumière et d'oxygène de l'air.

Nom commercial			Concentration	
			en Paraquat	en Diquat
GRAMIXEL	LICORNE (France)	liquide	20 %	
GRAMOXONE	S.O.P.R.A. (France)	liquide	20 %	
WEEDOL		solide	5 %	
PRIGLEX			2,5 %	
PRIGLEX	LICORNE	liquide	12 %	8 %
PRIGLONE	S.O.P.R.A.	liquide	12 %	8 %
PREEGLONE extra	I.C.I. (Anglet.)	liquide	9 %	9 %
GRAMONOL	I.C.I.	liquide	18 %	en Monolinuron 10 %

Tableau Ia - Les herbicides contenant du Paraquat commercialisés en France.

CANADA	- CHIPMAN GRAMOXONE liquid Herbicide (avec agent mouillant) - CHIPMAN WEEDRITE (Paraquat + Diquat) - CHIPMAN GRAMOXONE liquid Herbicide - CHIPMAN WEEDRITE Aerosol and Grass Killer - SIMPSON - SEARS et SIMPSON CROSS COUNTRY GRASS KILLER - Interprovincial Co-op Weed Ban. herbicide granules
U.S.A.	- CHEVRON ortho Spot Weed and Grass Killer - Ortho Paraquat (CL) - Ortho GRAMOXONE DUAL (42 % de Paraquat) - Paraquat D.C.L. - EM 7217

Tableau Ib - Les herbicides contenant du Paraquat commercialisés au Canada et aux U.S.A.

- elle est limitée aux parties vertes, chlorophylliennes de la plante (les parties ligneuses sont insensibles).
- Le Paraquat entraîne des modifications rapides de l'aspect des feuilles qui se décolorent, se dessèchent et tombent.

Cette action est donc semblable à celle du vieillissement naturel mais elle est accélérée et irréversible.

2°) Le mécanisme de l'action herbicide

Comme le suggèrent les conditions d'utilisation, le Paraquat agit par inhibition de la photosynthèse.

Selon les travaux de SWEIG, SHAVIT et AVRON (1965), le Paraquat agit en déviant à son profit le flux d'électrons du système I de la photosynthèse, empêchant ainsi la réduction des co-enzymes cellulaires.

Le Paraquat est ainsi transformé en Paraquat réduit. Puis, en présence d'une molécule d'oxygène, la forme réduite est oxydée et régénère la molécule primitive, avec libération simultanée d'une molécule de peroxyde d'hydrogène.

Ces mécanismes intermédiaires entre cet effet primaire et la mort de la cellule sont mal connus.

Il semble exister une peroxydation lipidique atteignant les acides gras contenus dans le chloroplaste et dans ses structures membranaires.

3°) La durée d'action du Paraquat

La durée d'action dans la plante n'est pas connue avec précision, on considère qu'un délai de 20 minutes est nécessaire à la pénétration du Paraquat, et qu'après un délai de 24 heures, il n'existe plus de forme active du Paraquat dans la plante.

4°) L'inactivation ou la dégradation du Paraquat

- L'inactivation dans le sol est immédiate mais de mécanisme hypothétique. On invoque généralement une adsorption totale des composés bipyridyles par les minéraux de nature argileuse contenus dans le sol.

- De même le Paraquat ne laisse pas de résidu toxique dans la plante (Mac KEAN) mais on ignore le mécanisme d'inactivation ou de dégradation en cause.

III - MODE D'UTILISATION

Le Paraquat peut être utilisé dans différentes circonstances :

- destruction des végétaux nuisibles, alors que la plante utile n'a pas encore d'assimilation chlorophyllienne (semences, plantes encore au stade de bourgeons sans feuilles développées),
- désherbant total avant réensemencement.

Le Paraquat est particulièrement intéressant dans ce cas car son emploi permet d'éviter le labourage avant l'ensemencement.

L'ensemencement peut même être simultané du désherbage :

- destruction des feuilles de la plante utile pour faciliter la récolte (coton, pomme de terre).

1°) Technique

On utilise une solution diluée de Paraquat, qu'on vaporise sur les feuilles au moyen de vaporisateurs spéciaux permettant d'obtenir une basse pression.

2°) Les dosages

Sont en moyenne de 0,8 kg de produit actif par hectare, cette dose pouvant être doublée en cas de prairie destinée au réensemencement.

3°) Préparation de la solution diluée

La dilution se fait par addition de 100 ou 200 volumes d'eau à la solution concentrée.

Une concentration moyenne (0,125 % soit 1,25 g par litre de solution diluée) est réalisée par l'addition de 160 litres d'eau à 1 litre de solution à 20 %.

Cette concentration paraît présenter une marge de sécurité raisonnable en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux (selon l'étude de CLARCK chez l'animal).

Pour traiter un champ d'un hectare, on utilise donc dans le cas habituel (0,8 kg) 4 litres de Gramoxone dilués dans 640 litres d'eau (si on veut doubler la dose de produit actif, il est préférable de doubler également la quantité d'eau pour ne pas augmenter la concentration de la solution finale).

4°) Les précautions d'emploi

- Interdiction de l'épandage par voie aérienne.
- Conditions météorologiques :
 - . danger du vent (risque de projection sur les cultures voisines),
 - . danger quand les feuilles sont mouillées (risque d'intoxication chez le lièvre).
- Le manipulateur doit :
 - . éviter le contact de la solution avec la peau :
 - gants,
 - vêtements,
 - lunettes,
 - . éviter l'inhalation,
 - . danger particulièrement important si altération cutanée (écorchure, etc...), ou en cas de saignement de nez.
- Après l'emploi :
 - . enfouissement dans le sol, et à distance des maisons et points d'eau, des emballages et de la fraction restante de solution.
 - . empêcher pendant 24 heures tout animal, domestique ou bétail, de pénétrer dans la zone traitée.

— CHAPITRE 3 —

TOXICITE DU PARAQUAT CHEZ L'ANIMAL

Elle a été étudiée par CLARK en 1966, qui a réalisé expérimentalement des intoxications aiguës, subaiguës et chroniques selon diverses voies d'administration et chez différentes espèces animales.

Mac ELLIGOTH a étudié la toxicité cutanée chez le lapin.

LES TRAVAUX DE CLARK

1 - TOXICITE SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION

L'auteur étudie successivement :

- la voie orale,
- la voie intra-péritonéale,
- la voie oculaire,
- la voie cutanée.

Le Paraquat est utilisé sous forme de sel (dichloride ou diméthylsulfate) dilué dans de l'eau ou dans une solution salée isotonique.

Dans tous les cas, et quelle que soit la voie d'administration du toxique, les animaux ont libre accès à l'eau et à la nourriture.

1°) La voie orale

Technique : Le Paraquat est mélangé à la nourriture en doses variables :

- dose forte et unique,
- doses plus faibles et répétées : intoxication subaiguë ou chronique.

Des animaux témoins reçoivent une nourriture préparée exactement de la même manière et différant seulement par l'absence de Paraquat.

Résultats : La détermination de la DL 50 est difficile, car qu'il s'agisse d'intoxication aiguë ou chronique, la sensibilité individuelle est semble-t-il variable et il existe une dispersion importante des durées de la survie.

a) Intoxication aiguë (dose unique)

La DL 50 a été déterminée chez diverses espèces animales (cf. tableau ci-dessous).

Animal	Nombre par groupe	Poids (g)	DL 50 en mg de Paraquat par kg de poids
Rats femelles	6	130 - 160	112 (104 - 122)
Rats femelles	10	150 - 205	150 (139 - 162)
Rats femelles*	6	130 - 160	141 (140 - 142)
Cobaye mâle	5	190 - 250	30 (22 - 41)
Poule Rhode- Island	5	1950 - 3000	262 (200 - 346)
Chat femelle	3	2500 - 4400	35 (27 - 46)

* Test réalisé au diméthylsulfate.

Les autres tests sont réalisés avec le dichlorure.

On constate que les doses les plus faibles concernent le cobaye mâle et le chat femelle avec respectivement 30 et 35 mg d'ion Paraquat par kg de poids corporel.

Pour les rats femelles, les doses sont intermédiaires, 112 à 150 mg d'ion Paraquat par kg.

Les valeurs les plus fortes concernent la poule, 262 mg par kg.

- Le délai de survie après une dose unique est dans la plupart des cas de 2 à 5 jours, mais pour quelques cas ce délai est compris entre 5 et 12 jours.

b) Intoxication chronique

Avec une concentration de 0,025 % d'ion Paraquat dans la nourriture, les rats meurent en 27 à 57 jours ; les femelles semblent plus sensibles et meurent plus tôt que les mâles.

Ces deux sexes tolèrent une concentration de 0,01 % pendant de nombreux mois.

2°) La voie intra-péritonéale

La dose peut être unique ou répétée

a) DL 50 pour dose unique (selon CLARK)

Animal	Nombre par groupe	Poids (g)	DL 50 en mg/kg de poids
Rat femelle	6	130 - 160	19 (16 - 21)
Rat femelle*	6	130 - 160	16 (14 - 19)
Cobaye femelle	3	400 - 500	3

* Expérimentation réalisée avec le diméthylsulfate, les autres expérimentations étant réalisées avec le dichlorure.

b) Signes cliniques

- Chez le rat, une dose unique et forte entraîne dans un premier temps des signes d'atteinte du système nerveux central : hyperexcitabilité, troubles de coordination, irrégularités respiratoires précoces et transitoires.

Quelques jours plus tard, la respiration devient de plus en plus difficile ; la mort survient au plus tard le 5ème jour.

- Chez le même animal, une intoxication subaiguë entraîne tremblements et hyperesthésie et, en cas de survie de plusieurs jours après la dernière dose, des difficultés respiratoires.

- Chez le lapin : on constate surtout un arrêt de la prise de nourriture et de boisson qui, bien qu'isolé, est le plus souvent suivi

rapidement de la mort de l'animal, sans que la clinique ni l'anatomie pathologique n'apportent d'explication satisfaisante à cette évolution.

3°) La voie oculaire : instillation dans le sac conjonctival du lapin

Technique : Une goutte de solution aqueuse du dichloride à des concentrations variables est placée dans le sac conjonctival du lapin, l'autre oeil servant de témoin.

Dose toxique : Les troubles n'apparaissent que pour des concentrations supérieures à 0,286 g/100 ml soit environ deux fois la concentration de la solution utilisée en agriculture (0,12 %).

A une dose suffisante, on constate après une latence de 12 heures, une légère inflammation de la conjonctive et l'apparition d'une membrane.

Ces signes persistent pendant 48 à 96 heures et ne sont pas suivis d'atteinte cornéenne.

4°) La voie cutanée chez le lapin

Technique : Après avoir rasé la veille le dos des animaux, les auteurs appliquent sur la peau 1 ml de solution par kg de poids.

La dose administrée (en mg/kg) est donc égale à la concentration de la solution en mg/ml.

Par cette voie, la toxicité diffère selon que la zone cutanée qui a reçu le toxique reste à l'air libre ou est recouverte par un pansement occlusif.

CLARK a donc étudié l'action :

- d'une part d'une dose unique,
- d'autre part d'une dose répétée chaque jour pendant 20 jours chez deux groupes de lapins :
 - . 1'un avec pansement occlusif,
 - . 1'autre sans pansement.

Résultats :

a) Avec pansement occlusif :

- pour 5 à 6 mg ion Paraquat/kg de poids, la peau devient rouge et les couches superficielles desquament.

- des lésions moindres apparaissent pour des doses aussi faibles que 1,56 mg/kg.

- avec des applications quotidiennes pendant 20 jours, la DL 50 est avec cette technique de 4,5 mg ion/kg de poids et par jour.

b) A l'air libre :

Une solution de Paraquat est appliquée sur environ 10 % de la surface du corps de l'animal. Puis après une latence de 24 heures, pendant laquelle on empêche le léchage, on lave la peau et on la sèche.

Dans le cas du modèle subaigu, on peut appliquer une nouvelle dose.

Par cette technique :

- DL 50 = 236 mg/kg pour une application unique,
- DL 50 = 7 à 10 mg/kg pour applications répétées,
- pour une dose de 2,8 mg/kg administrée de façon répétée,

on n'observe aucun changement clinique, ni anatomo-pathologique (ce dernier cas correspondant à une concentration de 0,28 %, c'est-à-dire double de celle de la solution usuelle).

II - LÉSIONS ANATOMIQUES

Les auteurs étudient les lésions viscérales présentes dans les cas d'intoxication par voie orale ou péritonéale (on a vu que les autres voies d'introduction du toxique n'aboutissaient le plus souvent qu'à des lésions localisées).

A - LÉSIONS MACROSCOPIQUES

A l'autopsie, après une intoxication aiguë ou subaiguë, les poumons sont très congestifs, ou montrent des signes de densification.

1. Les lapins cependant ont peu d'anomalies pulmonaires ; on note assez souvent une rate petite et pâle, et chez les jeunes un thymus trop petit pour l'âge.

2. Les rats et les souris qui ont présenté des difficultés respiratoires après une dose unique ou à la fin d'une intoxication subaiguë, ont tous des poumons anormalement denses, ne flottant pas dans l'eau.

B - LÉSIONS HISTOLOGIQUES

1°) Surtout étudiées chez le rat : chez les animaux morts 5 à 9 jours après la dernière dose de Paraquat (unique ou répétée), les

lésions pulmonaires sont au premier plan et évoluent en différents stades.

- Oedème péri-bronchique et péri-vasculaire associé fréquemment à un oedème alvéolaire.

- Puis à partir du 3ème jour, prolifération cellulaire considérable de type fibroblastique, dont l'origine est l'adventice des vaisseaux et le tissu fibreux péri-bronchique.

- Les jours suivants, la prolifération cellulaire s'accroît et envahit les parois alvéolaires.

Cette prolifération est constituée alors de cellules plus petites, fusiformes, ayant perdu les caractères morphologiques des fibroblastes.

La prolifération concerne parfois également les cellules épithéliales des alvéoles et des bronchioles terminales.

- Les aspects les plus caricaturaux se voient chez les rats avec intoxication orale prolongée : de larges zones pulmonaires sont constituées d'amas de cellules, non séparées par des cavités aériennes. Les rares cavités restantes : alvéoles, et canaux alvéolaires, sont alors très distendues.

Les organes, autres que le poumon, ont des lésions moindres :

- Le foie a l'aspect observé dans un état de jeûne. Dans moins de la moitié des cas, on voit quelques images de vacuolisation des cellules centro-lobulaires et quelques rares cellules nécrotiques.

- Le rein :

Fréquemment lésions du tube contourné distal avec cellules d'aspect oedémateux et noyau pycnotique.

- Dans les testicules, on peut voir des anomalies dégénératives de quelques tubes séminifères avec formation de cellules géantes multinucléées.

- Par ailleurs, congestion des cortico-surrénales et aspect de lympholyse du thymus (de 8 rats sur 13).

2°) Les souris qui sont mortes 6 ou 7 jours après la dernière dose, ont des lésions pulmonaires semblables à celles du rat mais avec une proportion plus importante de polynucléaires dans l'exsudat.

3°) Le lapin, comme le rat et la souris, a des poumons congestifs à l'examen macroscopique ; mais à l'examen histologique, un animal sur quatre seulement présente des signes de prolifération cellulaire.

En ce qui concerne les autres organes, les lésions sont semblables à celles observées chez le rat et la souris.

III - CAS PARTICULIER DE L'INTOXICATION CUTANEE CHEZ LE LAPIN

Le tableau diffère cliniquement et anatomiquement :

- Cliniquement, après une période de latence, sécrétion abondante et salive brunâtre avec anorexie, précédant la mort.

- Anatomiquement, dans quelques cas une infiltration cellulaire très importante est présente, mais aucun élément ne permet de présumer de son origine périvasculaire ou péribronchique.

- Les auteurs démontrent que la mort chez les animaux n'est pas secondaire à l'absorption cutanée, mais à une intoxication orale par léchage à partir d'un réservoir cutané.

Cette intoxication entraîne une glossite et une pharyngite qui empêchent l'alimentation et sont responsables de la mort par cachexie sans qu'on puisse détecter de lésion pulmonaire ou rénale.

LES TRAVAUX DE MAC ELLIGOTT EN 1972

ont confirmé la différence de toxicité cutanée chez le lapin selon que la lésion est à l'air libre ou non, et selon la possibilité de contamination orale de l'animal.

CONSTATATIONS EXPERIMENTALES

Avec un pansement occlusif :

- La DL 50 subaiguë (20 jours) est de 4,5 mg/kg/jour.

- Une dose unique de 240 mg/kg entraîne la mort en 72 heures avec signes viscéraux d'intoxication, mais pas de glossite.

Avec la lésion à l'air libre :

- Si le léchage est impossible la DL 50 est supérieure à 24 mg/kg/jour.

- Si le léchage est possible, une dose unique de 480 mg (soit double de la dose mortelle dans le cas précédent) entraîne une glossite et une perte de poids secondaire aux difficultés d'alimentation mais pas de signes viscéraux d'intoxication.

L'explication de cette différence a été fournie par IDSON (1969).

En cas de pansement occlusif, la couche cornée de l'épiderme voit son degré d'hydratation passer de 10 % environ jusqu'à 50 %, et parallèlement sa perméabilité augmenter.

D'autre part la glossite ne peut être expliquée, par une intoxication d'origine systémique à partir de toxique absorbé par voie percutanée, car elle ne peut être reproduite par administration de Paraquat en intra-péritonéal.

SHARP

a déterminé la DL 50 chez le rat en dose unique.

- Pour la voie orale, ses résultats confirment ceux de CLARK (115 mg/kg).

- Il a déterminé également la DL 50 par voie I.V., celle-ci : 21 mg/kg est 6 à 8 fois inférieure à la DL 50 par voie orale.

— CHAPITRE 4 —

L'INTOXICATION AU PARAQUAT EN CLINIQUE HUMAINE CHEZ L'ADULTE

L'intoxication au Paraquat chez l'adulte a fait l'objet d'un nombre beaucoup plus grand de publications que celle de l'enfant (1, 2, 3, 4, 7, 8, 12, 17, 21, 23, 25, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 51, 56, 60, 61, 62, 76, 83, 84, 86, 88, 105).

Nous allons dans ce chapitre en rappeler les caractères principaux. Ceux-ci constitueront un élément de comparaison pour notre étude chez l'enfant.

Nous envisagerons successivement :

A - LES ETIOLOGIES

1. Voie d'administration
2. Circonstances
3. Le produit en cause
4. Fréquence et gravité
5. La quantité ingérée

B - LE TABLEAU CLINIQUE

— Les formes TYPIQUES

- I La forme habituelle "moyenne"
- II L'intoxication massive
- III Les intoxications avec une quantité minime
- IV Le cas particulier du Weedol

— Les formes VISCERALES particulières

— Les formes nouvelles ou formes GUERIES

C - L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A - LES ETIOLOGIES

- L'intoxication chronique est exceptionnelle. Il s'agit dans ce cas d'intoxications professionnelles chez des sujets manipulant du Paraquat (ouvriers agricoles par exemple) et les lésions décrites sont dues à un contact répété du Paraquat avec la peau ou les ongles. On a décrit des atteintes unguéales avec des bandes de décoloration.

Aucune symptomatologie viscérale n'a été décrite dans le cadre de ces intoxications chroniques.

- Il s'agit dans l'immense majorité des cas d'intoxications aiguës et c'est celles-ci que nous envisagerons dans ce chapitre.

1. LA VOIE D'ADMINISTRATION

- Un cas d'intoxication par voie sous-cutanée a été publié par ALMOG en 1967. Ce sujet de sexe masculin présentant des troubles psychiatriques graves, s'était injecté dans un but suicidaire 1 ml de GRAMOXONE par voie sous-cutanée. L'évolution a été mortelle.

- Un cas d'intoxication par voie cutanée a été publiée par ELIAHOU.

- Ces cas constituent donc des exceptions, toutes les autres publications font état d'intoxication par voie orale.

2. LES CIRCONSTANCES

- Dans un nombre de cas limités (moins du quart des publications), il s'agit de tentatives de suicide.

Dans ce cas, le plus souvent, l'ingestion est massive et nous retrouverons ces cas parmi les formes à évolution très rapide (ingestion de 50 à 100 ml de Gramoxone, soit 10 à 20 g de Paraquat pur).

Dans un cas publié par KERR, il s'agissait de Weedol et la dose ingérée était donc moindre.

- Le plus souvent, il s'agit d'intoxication accidentelle. Chez l'adulte, il s'agit toujours d'une personne qui absorbe une gorgée de liquide contenu dans une bouteille marquée bière ou soda, et qui en fait contient une solution de Paraquat qui a été transvasée de son récipient d'origine.

Parfois la bouteille ou le récipient a seulement contenu du Paraquat.

3. LE PRODUIT EN CAUSE

- Rarement chez l'adulte, il s'agit de Weedol, la présentation en granulés rendant une erreur peu probable.

- Le plus souvent il s'agit de Gramoxone (20 % de Paraquat) ou d'une spécialité de même concentration.

- Un seul cas publié (FISHER) d'intoxication avec un produit de concentration supérieure (DUAL 42 % de Paraquat).

- Rarement également un produit contenant à la fois Diquat et Paraquat.

4. FREQUENCE ET GRAVITE

C'est une intoxication relativement rare compte tenu de l'énorme quantité de Paraquat utilisé dans le monde (consommation annuelle estimée en 1971 à 10 millions de litres) (64).

Le C.A.P. de Lyon, entre 1968 et 1975 a reçu seulement onze appels pour intoxication au Paraquat (dont plusieurs concernaient des intoxications par voie cutanée).

Le centre suisse d'information toxicologique a reçu entre 1970 et 1975, 14 appels pour intoxication per os au Paraquat, alors que dans le même temps il recevait environ 200 appels pour l'ensemble des intoxications par des herbicides (96).

Selon ce fabricant (I.C.I.) qui a réalisé une statistique portant sur l'Angleterre, l'Irlande, l'Ecosse et l'Allemagne de l'ouest entre 1964 et 1973, 135 cas mortels sont rapportés pour cette période.

5. La quantité ingérée est variable :

a) Comme nous l'avons vu, il existe *quelques cas d'intoxication massive volontaire* chez l'adulte :

- GRUNDIES a publié un cas avec 10 g de Paraquat.
- GUYON un cas avec 20 g (100 ml de Gramoxone).
- FAVAREL-GARRIGUES un cas avec 15 g (75 ml de Gramoxone).
- HARRISON un cas avec 30 à 40 g (150 à 200 ml de Gramoxone).
- HARGREAVES un cas avec 20 g (100 ml de Gramoxone).

b) *Le plus souvent l'ingestion est accidentelle* et il s'agit dans les conditions que nous avons décrites plus haut, d'une gorgée de solution à 20 %, cette gorgée étant immédiatement rejetée plus ou moins complètement lorsque le sujet s'aperçoit de son erreur.

De plus, comme nous le verrons, il existe très souvent des vomissements spontanés immédiats ou précoces.

En somme, dans ce cas classique et extrêmement stéréotypé, la quantité ingérée est, au maximum, de 30 ml soit 6 g de Paraquat. Le plus souvent elle est inférieure, de l'ordre de 2 ou 3 g.

c) Dans certains cas la quantité est inférieure

- soit qu'il s'agisse d'ingestion de Weedol de concentration moindre,
- soit qu'il s'agisse de l'ingestion d'une solution diluée.

B - TABLEAU CLINIQUE

Le délai avant l'hospitalisation est variable. Actuellement le danger de cette intoxication étant connu, il est en général bref.

Par contre, dans les premiers cas publiés, il était fréquemment de plusieurs jours, l'hospitalisation n'étant décidée que devant l'apparition de signes alarmants qui sont, comme nous le verrons, souvent retardés.

- FORMES TYPIQUES

En ce qui concerne la description des signes cliniques, on peut décrire plusieurs tableaux correspondant approximativement à la quantité de produit ingéré.

I. La forme habituelle correspond à l'ingestion de 3 à 6 g de Paraquat
(soit une dose de 50 à 100 mg/kg chez l'adulte).

L'évolution clinique est stéréotypée et se fait en trois phases :

1°) Phase digestive

immédiate, se traduisant d'abord par des vomissements, des douleurs abdominales, parfois une diarrhée.

Au bout de 24 heures environ, apparaissent des signes liés à l'effet caustique du produit sur les muqueuses digestives, ou du carrefour aéro-digestif :

- . brûlures pharyngées, oesophagiennes ou gastriques,
- . lésions buccales à type d'ulcérations gênant l'alimentation, empêchant parfois toute prise alimentaire ou liquidienne par la bouche.

Cette phase régresse rapidement spontanément, ou sous l'action d'un traitement médical fréquemment prescrit (corticoïdes, antibiotiques).

A cette phase digestive succède fréquemment un intervalle libre, asymptomatique, responsable des retards d'hospitalisation dans les premiers cas décrits, voire d'un retour du malade chez lui lorsqu'il était à l'hôpital.

2°) La deuxième phase est hépato-rénale

Elle survient vers le 3ème jour, se traduisant par une diminution de la diurèse et quelquefois un subictère.

L'atteinte rénale est présente dans les 3/4 des cas, avec oligurie ou oligo-anurie, mais dans quelques cas la diurèse est conservée (1, 3, 34, 71, 84).

Elle se traduit par une hyperazotémie, des perturbations électrolytiques et une augmentation du taux sanguin de créatinine.

Elle régresse en quelques jours.

Dans la plupart des cas, le seul traitement a été l'administration de Furosémide. L'épuration extra-rénale dans le seul but de suppléer aux fonctions rénales défaillantes est rarement réalisée : moins d'un quart des cas avec atteinte rénale ont nécessité une ou plusieurs séances d'épuration extra-rénale.

L'atteinte hépatique est rare cliniquement. Dans les rares cas où un bilan biologique hépatique a été pratiqué, cette atteinte semble exister dans environ la moitié des cas. Elle est discrète et en général de type global, portant sur les différentes fonctions hépatiques.

Elle régresse complètement et ne met jamais en jeu le pronostic vital.

3°) La troisième phase

Elle s'installe entre le 3ème et le 10ème jour en général, alors que les fonctions rénales s'améliorent. C'est la phase pulmonaire.

Sa traduction clinique en est une polypnée à laquelle s'associe plus ou moins rapidement une cyanose.

Il semble que cette phase patente d'atteinte pulmonaire soit précédée par une phase infra-clinique pendant laquelle le diagnostic est possible si le malade est soumis à un bilan régulier : gaz du sang, exploration fonctionnelle respiratoire (E.F.R.), et radio-pulmonaire (R.P.).

1. Il existe d'abord des anomalies isolées portant sur les gaz du sang (diminution isolée et modérée de la PaO_2) et l'E.F.R., diminution de la DLCO (51), diminution de la C.V. et du V.E.M.S. (42).

A ce stade qui peut durer plusieurs jours, la R.P. est normale.

2. Puis, en même temps que les anomalies de l'E.F.R. et des gaz du sang se précisent, des anomalies radiologiques apparaissent. Elles sont de types variés :

- opacités denses de type broncho-pneumoniques,
- comblement d'un cul-de-sac,
- accentuation isolée de la trame,
- opacités de type micro-nodulaires ou floconneuses.

3. La traduction clinique peut être :

- d'abord purement auscultatoire à type de râles des bases,
- le plus souvent apparaît alors une gêne respiratoire avec polypnée qui persiste et s'aggrave durant les jours suivants,
- bientôt accompagnée d'une cyanose.

4. A ce stade l'hypoxémie est importante mais surtout toutes les thérapeutiques mises en oeuvre sont inefficaces.

L'oxygénothérapie pratiquée d'abord par sonde nasale ou au masque peut améliorer transitoirement le malade, mais très rapidement la PaO_2 s'effondre à nouveau et malgré l'escalade des moyens mis en oeuvre (ventilation assistée avec intubation, puis trachéotomie, augmentation de la teneur en oxygène de l'air inspiré jusqu'à 100 %), le malade

s'aggrave inexorablement en même temps que la $P\text{ CO}_2$ s'élève, que les signes radiologiques s'aggravent avec images de fibrose pulmonaire diffuse et que s'installent très souvent des troubles de conscience. Le malade meurt par asphyxie dans un délai de 7 à 30 jours en général.

II. L'intoxication massive

correspondant à l'ingestion de 10 à 20 g de Paraquat, soit 150 à 300 mg/kg (600 mg/kg dans le cas de HARISON), est responsable d'un tableau un peu différent avec

- des signes digestifs précoces et importants (brûlures, diarrhée),
- une anurie d'apparition rapide en quelques heures,
- parfois des signes neurologiques à type de myoclonies d'irritation pyramidale, d'agitation,
- une asphyxie aiguë,
- et surtout une insuffisance circulatoire aiguë qui est responsable de la mort du malade dans un délai de 24 à 48 heures.

Parmi ces intoxications massives, seul le cas rapporté par GRUNDIE a survécu après une ingestion de 10 g de Paraquat. Nous reverrons ce cas à propos de la thérapeutique.

La vérification anatomique trouve dans ces cas des lésions pulmonaires à type d'oedème interstitiel et d'alvéolite leucocytaire ou hémorragique.

Dans le cas rapporté par GUYON il existait une nécrose bilatérale des surrénales.

Les concentrations plasmatiques du toxique, dans les deux cas où le dosage a été réalisé sont énormes (15 mg/l dans le cas HARGREAVES, 13 mg/l dans le cas de GUYON. Ces concentrations plasmatiques sont environ 10 fois supérieures à celles des cas habituels).

Il est à noter que dans le cas rapporté par GUYON une exsanguinotransfusion a été réalisée à la 10ème heure mais n'a pas apporté d'amélioration.

III. Les intoxications minimes

où la quantité ingérée est de l'ordre de 1 cuillère à soupe ou 1 cuillère à café de solution concentrée, ou parfois de solution diluée, doses correspondant à l'ingestion de 10 à 30 mg/kg de poids, évoluent comme la forme typique que nous avons décrite (17, 34, 65, 88).

IV. Il faut, semble-t-il, classer à part le Weedol

dont l'évolution est exceptionnellement mortelle, même si la dose ingérée de Paraquat est de 2 ou 3 g. On a attribué cette évolution plus favorable à une moins bonne absorption digestive, liée à la forme (granulés) et à sa composition (le Paraquat y est en effet associé à du sulfate de Magnésie).

Seul le cas publié par BEEBEEJAUN est mort (au 47ème jour) après l'ingestion de 3 cuillérées à soupe de Weedol soit moins d'un gramme de Paraquat (0,75 g).

Mais dans ce cas, la responsabilité du Paraquat est discutable :

- la malade (67 ans) est morte durant la réalisation de la 3ème biopsie pulmonaire, alors qu'elle avait présenté les jours précédents un tableau évoquant un accident vasculaire cérébral.

- par ailleurs, elle présentait des signes pulmonaires dont l'étiologie toxique selon les auteurs, a été discutée. Ces signes, en effet peu spécifiques, pouvaient être antérieurs à l'intoxication.

- FORMES VISCERALES

A côté de ces formes typiques, on doit signaler des formes peu fréquentes où d'autres atteintes viscérales sont signalées.

- Outre la nécrose cortico-surrénale dont nous avons parlé (48, 83),

- on a évoqué parfois une atteinte myocardique (12, 88), ou des anomalies de l'onde T (HARGREAVE),

- des troubles hématologiques ont été constatés :

- . anémie hémolytique (82),
- . anémie aplastique (62).

- LES FORMES GUÉRIES

Surtout il semble que depuis quelques années, des formes guéries soient publiées.

Nous avons pu trouver dans la littérature 4 cas de survie chez l'adulte (30, 56, 37, 47).

- Le cas de KERR (56) :

sujet de 32 ans qui a absorbé dans un but suicidaire 2,25 g de Paraquat (sous forme de Weedol).

- Le cas de ELIAHOV (30) :

ingestion de 3 g de Paraquat chez un sujet de 18 ans.

(le même auteur rapporte un autre cas guéri mais il s'agissait d'une intoxication par voie cutanée probablement très modérée).

- GRUNDIES (47) :

10 g de Paraquat chez un sujet de 24 ans (tentative de suicide).

- FISHER (37) :

sujet de 49 ans ayant absorbé 10 ml d'une solution à 42 %, soit plus de 4 g de Paraquat.

Tous ces cas présentaient des lésions pulmonaires probables infra-cliniques ou cliniques.

Si on analyse les éléments susceptibles d'expliquer cette survie, on constate :

- que la dose ingérée est largement suffisante pour entraîner la mort,

- que la précocité du traitement ne paraît pas être l'élément déterminant puisque :

. le cas de FISHER est hospitalisé 8 jours après l'intoxication,

. le cas d'ELIAHOV 24 heures après,

. par contre le cas de GRUNDIES et celui de KERR sont hospitalisés dans les heures qui suivent l'intoxication.

- Il s'agit de sujets jeunes :

32 ans - 18 ans - 24 ans -

mais 49 ans pour le cas de FISHER.

Le rôle de l'âge paraît cependant difficile à affirmer sur un si petit nombre de cas et en l'absence de détermination de l'âge moyen des cas décédés.

- Le traitement mis en oeuvre nous paraît par contre mériter d'être étudié :

. aucun de ces malades n'a reçu de l'oxygène.

- . traitement évacuateur seulement pour KERR (lavage gastrique à la 2ème heure) et GRUNDIES : adsorbants et diarrhée forcée.
- . le traitement éliminateur énergique paraît être le caractère commun à ces 4 cas

- pour KERR, diurèse forcée de 11 litres avant la 24ème heure,

- pour ELIAHOV

la diurèse forcée entreprise à l'entrée du malade (24ème heure) est interrompue car il existait une oligurie. On commence alors une hémodialyse intensive 141 heures en 20 jours.

Le taux de Paraquat qui était de 330 µg/100 ml dans les urines de 24 h. (ce qui constitue des taux importants) est devenu nul (ou plus précisément non détectable) dans les urines le 3ème jour.

- FISHER a réalisé chez son malade une diurèse forcée commencée le jour de l'entrée (8ème jour) et prolongée jusqu'au 20ème jour au rythme de 3,5 l à 7,5 l par jour de diurèse.

Il a associé à cette D.F. une dialyse péritonéale du 12ème au 14ème jour inclus (19 échanges de 2 litres chacun). Cette dialyse péritonéale a été interrompue car elle semblait beaucoup moins efficace que la D.F. pour éliminer le Paraquat.

Un dosage de Paraquat simultanément dans le plasma, l'urine et le dialysat a donné les chiffres suivants :

plasma	12,8 µg/100 ml
urines	62,5 µg/100 ml
dialysat	2 µg/100 ml.

- GRUNDIES (cas avec ingestion de 10 g de Paraquat) a réalisé le traitement le plus impressionnant.

Il a associé (outre le traitement évacuateur digestif) :

- . une hémodialyse le 1er jour,

- . et une D.F. pendant 7 jours avec un minimum de 7,5 l par jour et un maximum de 30 litres, réalisant un total de 130 litres (soit une moyenne de 18,5 litres par jour)

Ce malade a guéri, et lors d'un examen de contrôle 6 mois plus tard, allait bien.

Nous reverrons les éléments du traitement au chapitre réservé à ce sujet mais il apparaît déjà que le principal élément différenciant nettement ces cas guéris des cas habituels se situe au niveau du traitement éliminateur sanguin (et peut-être aussi du traitement évacuateur digestif).

En effet, la D.F. a été réalisée par de nombreux auteurs mais le volume urinaire obtenu était très inférieur (toujours inférieur à

5 litres par 24 heures) et le traitement était beaucoup plus bref (quelques jours, voire un seul jour).

C - LÉSIONS ANATOMIQUES

Les lésions anatomiques et histologiques sont comme la clinique très stéréotypées.

Il s'agit, précisons-le, dans la majorité des cas, de constatations autopsiques chez des sujets morts dans les suites de l'intoxication, du fait de troubles respiratoires.

- Les lésions digestives sont peu retrouvées dans la littérature. Au moment de la mort du sujet, en effet, ces lésions ont régressé.

- Les lésions hépatiques sont fréquemment retrouvées. Elles sont centro-lobulaires à type de stéatose simple ou de nécrose cellulaire.

- Les lésions rénales portent sur le tube contourné proximal : il s'agit d'altérations de l'épithélium de degré variable pouvant aller jusqu'à la nécrose.

- La plupart des études concernent évidemment les lésions pulmonaires.

Nous verrons au chapitre physio-pathologie les études expérimentales réalisées à ce sujet et nous n'envisagerons ici que les lésions observées chez l'homme.

Elles sont très semblables d'un cas à l'autre.

Macroscopiquement le poumon est ferme, de densité augmentée, avec en surface des zones emphysémateuses à côté de zones qui sont au contraire densifiées, non ventilées.

Microscopiquement il existe des signes inflammatoires, d'autant plus importants que le décès est plus précoce,

mais surtout des signes de fibrose interstitielle avec parois alvéolaires épaissies, et tissu interstitiel infiltré par des cellules d'aspect fibroblastique.

Parfois existe également une prolifération de l'épithélium des bronchioles terminales.

- CHAPITRE 5 -

MECANISME D'ACTION DU PARAQUAT

Il peut s'étudier à différents niveaux :

- effet primaire à l'échelon moléculaire,
- effets intermédiaires (modifications biochimiques du fonctionnement cellulaire ou sub-cellulaire),
- action tissulaire pulmonaire : histogénèse des lésions pulmonaires.

I - ACTION TOXIQUE PRIMAIRE DU PARAQUAT

Le Paraquat moléculaire est capable d'accepter des électrons d'un coenzyme réduit : en effet il stimule la vitesse d'oxydation du NADPH dans les fractions cellulaires et sub-cellulaires du poumon de rat et lapin et du foie de rat (GAGE, ILETT).

Il y a ainsi formation d'un radical libre réduit qui, en présence d'oxygène, est réoxydé, régénérant la molécule primitive en même temps qu'est libérée une molécule de peroxyde d'hydrogène.

L'action toxique du Paraquat pourrait ainsi s'exercer :

- par "shuntage" des chaînes respiratoires (facilement réalisé par le Paraquat du fait de son faible potentiel d'oxydo-réduction),
- ou par action toxique directe des composés oxygénés sur la cellule : c'est cette théorie qui prévaut actuellement. Les molécules ou radicaux en cause sont essentiellement au nombre de deux : le peroxyde d'hydrogène et l'ion superoxyde (voir tableau page suivante).

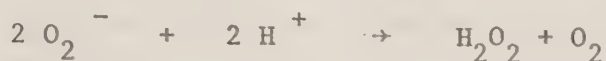
. le peroxyde d'hydrogène est toxique pour la cellule mais est détruit par l'action des catalases et ne s'accumule donc pas dans les conditions normales.

. l'ion superoxyde ou SOR (superoxide Radical) est le premier produit résultant de la réduction de l'oxygène (1ère étape dans la production des radicaux activés).

Ces radicaux activés sont très réactifs et instables et ont une durée de vie très brève mais peuvent néanmoins entraîner des dépôts cellulaires.

Parmi eux le S.O.R. ou O_2^- est actuellement considéré par de nombreux auteurs (FAIRSHTER, SALTZMANN, MALONE, GAGE, CONNING, DAVIES et DAVIS, 1974) comme le moyen d'action du Paraquat.

L'ion superoxyde est rapidement éliminé par une enzyme la superoxyde Dismutase (ou S.O.D.) qui catalyse la réaction :



La théorie faisant intervenir le radical superoxyde, explique l'augmentation de la toxicité du Paraquat sous l'action de l'oxygène comme cela a été prouvé expérimentalement (FISHER 1973, RHODES 1974).

Cette augmentation de toxicité en présence d' O_2 , semble liée à l'augmentation d'accepteur d'électrons avec comme conséquence :

- . une augmentation de l'oxydation et de la réduction du Paraquat,
- . et donc une augmentation de la production de radical superoxyde O_2^-

Cette théorie semble confirmée par les travaux de AUTOR (1974) qui montre que des rats intoxiqués au Paraquat survivent plus longtemps s'ils sont traités avec la S.O.D. surtout s'ils sont placés à l'air, plutôt que dans une atmosphère enrichie en oxygène.

Signalons enfin que la S.O.D., enzyme absente dans les organismes anaérobies obligatoires, est par contre ubiquitaire dans les cellules métabolisant de l'oxygène et semble avoir (phénomène actuellement démontré pour les micro-organismes, et en cours d'étude pour les mammifères) un taux proportionnel à la résistance de l'organisme (ou de la cellule) à l'action toxique de l'oxygène.

II - LES PHENOMENES INTERMEDIAIRES

pourraient consister en :

- instabilité lysosomiale,
- peroxydation lipidique.

Cette deuxième théorie, ancienne (CONNING, CALDERBRANK) semble confirmée par une étude récente in vivo chez la souris : BUS (1975).

La toxicité pulmonaire du Paraquat est augmentée si les animaux sont soumis auparavant à un régime déficient en vitamine E ou en Sélénium, ou à un traitement préalable au di-éthyl-maléate.

(On sait en effet que le Sélénium et la vitamine E ont une fonction anti-oxydante).

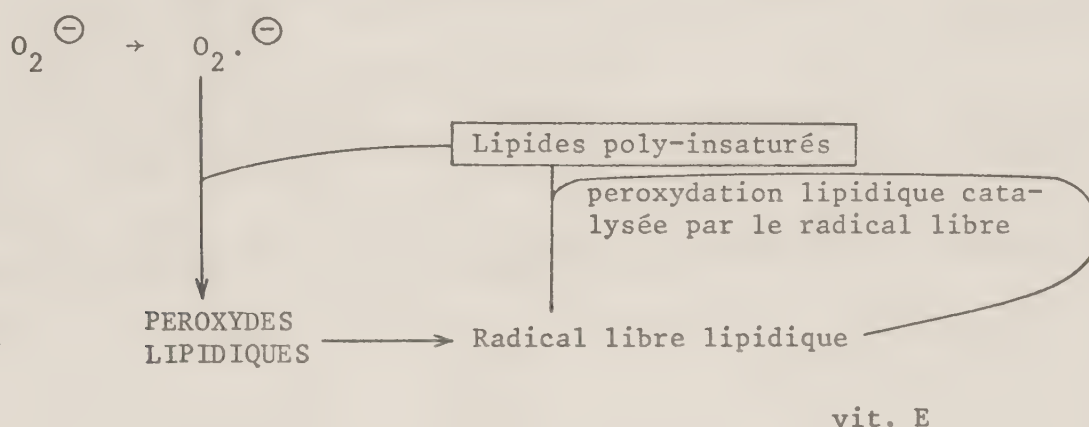
Ainsi, la DL 50 en mg/kg est modifiée par ces traitements :

- DL 50 témoins = 30 mg/kg
- DL 50 quand déficit en Sélénium = 10,4 mg/kg
- DL 50 quand déficit en vitamine E = 9,4 mg/kg
- DL 50 après traitement au di-Ethyl-Maléate = 9,2 mg/kg.

Selon PETERSON (1973) et PRYOR (1973) l'ion superoxyde entraîne une peroxydation lipidique par les mécanismes suivants :

- production, à partir des lipides polyinsaturés des membranes, de peroxides lipidiques qui entraînent la libération de radicaux libres lipidiques.

- le radical libre lipidique catalyse alors la peroxydation des lipides polyinsaturés et la réaction devient auto-entretenu :



De plus, selon BUS (1974), l'administration de S.O.D. prévient, *in vitro*, la peroxydation lipidique induite par le Paraquat.

III - D'AUTRES PHENOMENES BIOCHIMIQUES OU PHYSIOLOGIQUES

ont été découverts concernant le Paraquat.

— Une corrélation entre la distribution sub-cellulaire du Paraquat et son action sur la biosynthèse de l'ADN, l'ARN et des protéines chez le rat (dans le poumon, le foie et le rein) (106).

Le Paraquat entraîne une augmentation de la synthèse protéique (maximum à la 32ème heure dans les trois organes)

une diminution de la synthèse du RNA (maximum à la 16ème heure dans le foie et le rein),

une diminution de la synthèse du DNA qui atteint son maximum à la 32ème heure dans les trois organes.

On voit donc que les changements biologiques coïncident avec les changements histologiques et précèdent les changements cliniques de 1 à 2 jours.

— Le Paraquat (comme le Diquat) entraîne (89) :

1. une augmentation importante du taux plasmatique de cortico-stéroïdes,
2. avec un taux d'ACTH peu modifié,
3. une augmentation de la glycémie sans déplétion en glycogène hépatique chez le rat à jeun.

Ces phénomènes sont mal expliqués : il semble que le Paraquat augmente la réponse du cortex surrénal à l'ACTH.

o o
o

Si nous voulons résumer le mode d'action primaire du Paraquat :

Le Paraquat réalise un transfert d'électrons des chaînes respiratoires sur l'oxygène moléculaire produisant ainsi des radicaux activés comme l'ion superoxyde O_2^- .

Cet ion superoxyde peut :

— en présence de S.O.D. conduire au peroxyde d'hydrogène qui est lui-même dégradé par l'action des catalases,

- ou bien entraîner des dégâts membranaires par production, à partir des lipides poly-insaturés, de radicaux lipidiques libres qui induisent une réaction de peroxydation lipidique qui devient ensuite auto-entretenu.

IV. EN CE QUI CONCERNE L'HISTOGENESE DES LESIONS PULMONAIRES

ce chapitre a fait l'objet de dizaines de communications, mais peu d'entre elles ont apporté des certitudes :

Le Paraquat entraîne sur le poumon des lésions qui évoluent en plusieurs stades :

- oedème interstitiel avec modifications de l'épithélium alvéolaire, de l'endothélium capillaire, et collapsus alvéolaire.

- puis fibrillogénèse et apparition d'une sclérose rapidement évolutive qui détruit l'architecture alvéolaire.

Nous verrons successivement la "théorie du surfactant" qui concerne surtout le stade précoce de la maladie,

puis l'histogénèse de la fibrose induite par le Paraquat.

A - LA THEORIE DU SURFACTANT

On nomme ainsi une hypothèse qui fait intervenir une altération du surfactant dans la genèse des lésions.

On sait que le surfactant (ou un de ses précurseurs) est synthétisé par les pneumocytes granuleux ou pneumocytes de type II.

La thèse de l'altération du surfactant a été d'abord suggérée par MANKTELOW puis reprise par ROBERTSON en 1967. Elle repose sur une similitude histologique et physiologique (le collapsus alvéolaire) entre l'intoxication au Paraquat et la détresse respiratoire idiopathique du nouveau-né (D.R.I.).

En faveur de cette théorie

- des arguments physiques :

diminution du nombre des bulles stables (ces bulles sont témoin de l'existence d'une substance tensio-active au niveau de l'interface air - liquide, et disparaissent presque complètement dans un poumon présentant une intoxication au Paraquat.

- des arguments chimiques :

dans l'intoxication au Paraquat, diminution considérable du taux de lécithine dans le liquide de lavage alvéolaire.

- Si le Paraquat est responsable d'une altération du surfactant, trois mécanismes sont possibles :

- . inactivation du surfactant,
- . défaut de synthèse,
- . élimination rapide.

Contre cette théorie

On trouve des arguments chimiques et histologiques :

- FLETCHER et WYATT trouvent qu'en présence de Paraquat, l'incorporation d'acide palmitique tritié (constituant essentiel du surfactant) est normale.

- D'autre part différents auteurs, étudiant la chronologie des lésions expérimentales dans les premières heures (KIMBROUGH, MODEE) constatent que la lésion la plus précoce concerne le pneumocyte I ou membraneux et non le pneumocyte granuleux qui n'est altéré que plus tard.

B - HISTOGENESE DES FIBROSES

- Pour la majorité des auteurs

Cette fibrose est de type interstitielle diffuse entrant dans le cadre des F.I.D. induites par un agent chimique ou physique (radiations ionisantes, oxygène, ozone, Bléomycine).

1. KAPANCY étudiant les F.I.D. induites par l'oxygène, constate qu'il existe à un premier stade, une augmentation des pneumocytes II.

2. FLEICHMANN constate que dans les F.I.D. induites par la Bléomycine (donc à action cellulaire) il existe une atteinte des pneumocytes et surtout de ceux de type granuleux (ou type II). Cette atteinte entraînerait un blocage de l'excrétion du surfactant ou d'un précurseur.

Ce blocage serait responsable de l'exsudation d'oedème interstitiel et d'autre part expliquerait certains faits contradictoires comme :

- . l'augmentation du nombre des inclusions lamellaires,

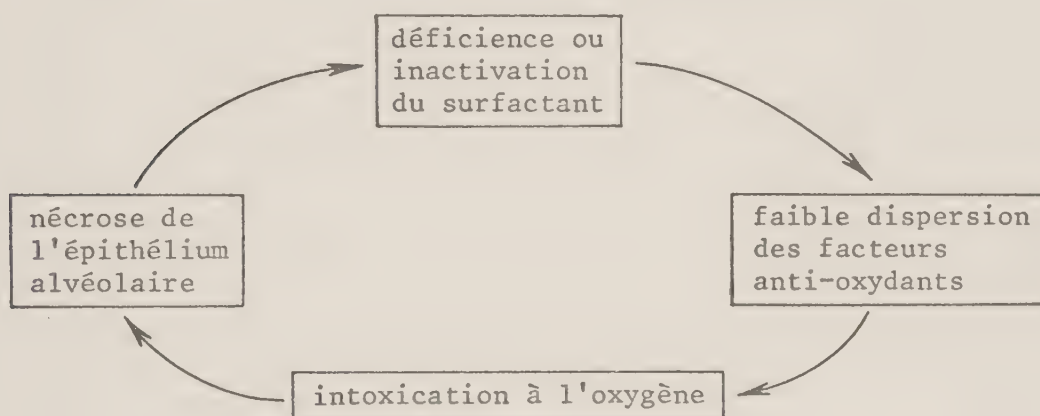
- . l'incorporation normale d'acide palmitique tritié (FLETCHER et WYATT).

3. Pour ROUJEAU, les F.I.D. post-radiothérapiques comportent une anomalie des pneumocytes II avec modification du surfactant (primitive ou secondaire à ces lésions). Cette modification est de type morphologique concernant les inclusions lamellaires.

Ces modifications pourraient être dues à la production de peroxydes sous l'influence de radicaux libres instables.

4. BROOKS élabore une théorie complexe concernant les pneumocytes granuleux qui peuvent être anormaux dans les intoxications massives au Paraquat, mais sont par ailleurs très résistants à l'intoxication à l'oxygène. Ces pneumocytes granuleux contiendraient un facteur anti-oxydant destiné à se répandre sur l'épithélium alvéolaire et à le protéger ainsi contre les effets toxiques de l'oxygène.

Donc la déficience en facteur anti-oxydant et la déficience en surfactant conduiraient à une voie finale commune équivalente à l'intoxication par l'oxygène.



Ce cercle vicieux pourrait être commencé par une intoxication au Paraquat ou à l'oxygène, comme par un déficit primaire en surfactant.

- Pour certains auteurs (SMITH, 1974)

La fibrose observée dans l'intoxication au Paraquat

- n'est pas de type interstitielle diffuse,
- ne provient pas non plus de la simple organisation d'un exsudat intra-alvéolaire,
- mais est due à l'infiltration des espaces alvéolaires par des cellules primitives qui deviennent des fibroblastes.
Ceux-ci envahissent la lumière alvéolaire puis détruisent les alvéoles.

En conclusion, le mécanisme le plus probable de production de la fibrose dans l'intoxication au Paraquat semble être :

- une action toxique primitive sur les cellules de l'épithélium alvéolaire.

La non-régénération de ces cellules entraînant :

- un oedème interstitiel,
- puis une multiplication des cellules interstitielles avec apparition de fibroblastes,
- puis une production de fibrilles par les fibroblastes.

- CHAPITRE 6 -

TECHNIQUES DE DETECTION ET DE DOSAGE

On dispose actuellement pour la détection et le dosage du Paraquat, dans les milieux biologiques :

- diverses méthodes qualitatives, toutes basées sur la production d'un composé coloré lors de la réduction du Paraquat.

- deux méthodes quantitatives :

1. La méthode colorimétrique de CALDERBRANK et YVEN.
2. La méthode de MARTENS et HEYNDRIKX de chromatographie en phase gazeuse (C.P.G.).

LES METHODES QUALITATIVES

Principe : La réduction du Paraquat par la solution alcaline de dithionite de sodium produit une couleur bleu vif liée à la présence d'un radical libre, stable de structure quinonique.

On peut distinguer deux méthodes principales :

- la plus simple consiste à ajouter à un échantillon de 5 ml du liquide biologique, 0,1 g de carbonate monosodique ; puis 0,1 g de dithionite de sodium.

En présence du Paraquat, la solution devient bleu vif.

Cette méthode est applicable à l'urine et au liquide de lavage gastrique (LLG).

Il est le plus souvent nécessaire de diluer l'urine et de filtrer puis diluer le LLG.

Sa sensibilité serait de l'ordre de 20 µg/ml.

- l'autre méthode est plus sensible :

Prendre deux échantillons de 25 ml :

- . dans un échantillon, ajouter une solution fraîchement préparée à 1 % de dithionite de sodium dans la soude caustique à N10, en quantité

- suffisante pour obtenir une réaction alcaline (en général 10 ml),
- . ajouter la même quantité (soit par exemple 10 ml) de soude caustique N10 au second échantillon,
 - . comparer la couleur des deux échantillons : s'il existe du Paraquat dans l'urine, le premier échantillon devient bleu (si l'urine initiale est claire) ou vert (si l'urine est foncée),
 - . la sensibilité de cette méthode est de 1 ppm (soit 1 µg/ml dans l'urine) et de 100 ppm dans le LLG (il faut dans ce cas utiliser de la soude normale).

- BERRY et GROVE décrivent une méthode similaire utilisable dans l'urine et trouvent également une sensibilité de 1 µg/ml.

LES METHODES QUANTITATIVES

I. La méthode colorimétrique décrite par CALDERBRANK et YVEN en 1966, pour le dosage du Paraquat dans des milieux non biologiques, a été modifiée successivement par différents auteurs (TOMPSETT 1970, BERRY and GROVE 1971, GUYON 1973) pour la rendre utilisable en clinique humaine.

Elle peut se résumer de la façon suivante :

1. déprotéinisation de l'échantillon par l'acide trichloracétique,
2. passage de l'extrait sur une colonne échangeuse d'ions (qui permet une absorption et une concentration du Paraquat),
3. élution,
4. dosage du Paraquat par une méthode colorimétrique.

. Nous décrirons la méthode proposée par le fabricant.

1°) Préparation des échantillons :

a) Urines et liquides biologiques autres que le sang :

- échantillon de 100 ml,
- ajouter 25 ml d'acide trichloracétique à 25 % pour obtenir une concentration de 5 % en acide trichloracétique,
- mélanger,
- centrifuger,
- décarter,
- ajouter au précipité 50 ml d'acide trichloracétique à 5 %,
- centrifuger à nouveau,
- réunir les deux surnageants.

b) Le sang :

- pipeter 10 ml de sang dans des tubes à centrifugation,
- ajouter 10 ml d'acide trichloracétique à 5 %,
- centrifuger,
- décanter,
- ajouter au précipité 50 ml d'acide trichloracétique à 5 %,
- terminer comme ci-dessus.

c) Tissus :

- prélèvement de 10 à 20 g,
- homogénéiser dans 10 volumes d'acide trichloracétique à 10 %,
- centrifuger, décanter,
- reprendre le précipité par 50 ml d'acide trichloracétique à 10 %,
- terminer comme ci-dessus.

2°) Séparation sur résine échangeuse d'ions :

La colonne échangeuse d'ions est préparée avec environ 1 g de résine dans une colonne de verre.

L'échantillon déprotéiné passe à travers la colonne.

3°) Elution avec une solution saturée de chlorure d'ammonium

4°) Dosage par méthode colorimétrique :

Le Paraquat produit par la solution alcaline de dithionite de sodium présente une coloration bleue.

La solution a une intense bande d'absorption dans l'ultra-violet à 396 nm et une bande plus large mais moins intense dans le visible à 600 nm.

En cas d'intoxication aiguë, on peut utiliser pour le dosage photométrique l'absorption à 600 nm qui donne une sensibilité de 1 ppm dans l'éluat.

Si les quantités de toxique sont plus faibles, il est préférable d'utiliser la bande d'absorption dans l'U.V. qui permet une meilleure sensibilité à condition d'éliminer le fonds continu d'absorption.

La détermination de la concentration de Paraquat se fait en rapportant la densité optique obtenue à une courbe étalonnée de référence.

Sensibilité

- Par cette méthode (et avec utilisation de l'absorption à 600 nm) GERVAIS obtient une sensibilité de 1 ppm dans l'urine.

- BERRY et GROVE en utilisant la bande d'absorption dans l'U.V. (396 nm) obtiennent une sensibilité de 0,01 µg/ml dans l'urine (échantillon de 250 ml).

Avantages et inconvénients de cette méthode

L'avantage est surtout constitué par sa facilité de réalisation sur le plan technique (elle ne nécessite pas un appareillage compliqué).

Les inconvénients sont :

- sa durée de réalisation,
- le volume relativement important des échantillons si l'on veut obtenir une précision satisfaisante.

II. La méthode par C.P.G.

Mise au point en 1974 par MARTENS ET HEYNDRICKX, permet de doser le Paraquat dans l'urine et dans toute solution aqueuse (solution commerciale, diluée, etc...).

a) Dosage dans une solution aqueuse :

Principe : Le dichloride de Paraquat en solution aqueuse est injecté dans un chromatographe. La pyrolyse à 400° C permet une déméthylation du Paraquat et sa transformation en 4 4' bipyridine. Ce composé est ensuite dosé par chromatographie.

Résultats et discussion :

Cette méthode est :

- sensible (permet de détecter jusqu'à 25 ng de dichloride de Paraquat, et une étude en cours permet de penser que cette limite de détection peut être abaissée à 1 ng avec l'utilisation d'une nouvelle colonne,
- spécifique,
- reproductible.

b) Dosage dans l'urine :

Principe : Le Paraquat est extrait de l'urine par mélange de celle-ci avec une résine échangeuse de cations.

La résine est lavée à l'eau distillée et à l'acide chlorhydrique 2 M puis transférée dans une micro-colonne.

Elution du Paraquat par acide chlorhydrique 6 M puis évaporation et dosage par C.P.G.

- méthode sensible (limite de détection à 0,1 ppm),
spécifique et reproductible,
- nécessité de 5 ml d'urines seulement pour le dosage par cette méthode.

— CHAPITRE 7 —

METABOLISME ET ELIMINATION

Nous présenterons d'abord les principaux travaux expérimentaux qui ont servi de base à cette étude.

- Deux de ces travaux sont classiques et seront cités tout au long de ce chapitre.

- Quatre publications par contre sont récentes et concernent plus spécialement la fixation tissulaire, apportant des résultats nouveaux et convergents susceptibles d'expliquer l'action élective du Paraquat sur le poumon.

Nous envisagerons ensuite l'étude analytique des différentes étapes du métabolisme et de l'élimination.

I L'absorption selon les différentes voies d'administration :

- inhalation
- contact cutané
- ingestion

II Dans le plasma

III La fixation tissulaire :

- A - Répartition tissulaire
- B - Concentration du Paraquat par le poumon

LES PRINCIPAUX TRAVAUX EXPERIMENTAUX

1°) DANIEL et GAGE en 1966, étudient l'absorption et l'excrétion du Paraquat et du Diquat chez le rat en comparant les voies d'élimination chez des rats qui ont reçu une dose unique de Paraquat ou de Diquat marqués au C¹⁴, cette dose étant administrée per os ou en sous-cutanée.

Ils constatent :

- que la radio-activité apparaît dans les excréta en deux jours,

- que la voie d'élimination dépend de la voie d'administration :
 - . pour la voie sous-cutanée, l'élimination est presque exclusivement urinaire : 90 à 100 % de la dose est retrouvée dans les urines en 48 heures.
 - . pour la voie orale, les proportions sont approximativement inversées.
- l'absorption digestive est donc faible,
- il y a dans la lumière intestinale une dégradation partielle du Paraquat (probablement d'origine microbienne).

En effet, après une dose orale, on trouve :

- . environ 30 % de la dose sous forme dégradée dans les selles,
- . dans les urines, présence de petites quantités de métabolites (qui ne sont pas trouvés après administration sous-cutanée).

2°) CONNING, en 1969, définit chez différentes espèces animales après administration per os, d'une dose unique égale à la DL 50 par cette voie :

- le pourcentage d'absorption digestive,
- le taux plasmatique,
- l'élimination urinaire qui est toujours inférieure à 20 % de la dose ingérée.

3°) SHARP en 1972, administre des doses variables mais uniques de Paraquat, à des rats, par voie orale ou par voie intra-veineuse.

Il détermine ainsi :

- la DL 50 per os et par voie intra-veineuse,
- les concentrations tissulaires et leur relation avec la toxicité.

4°) SMITH, en 1974, administre à des rats à jeun depuis 24 heures, une dose létale de Paraquat per os, et compare l'évolution :

- taux plasmatique,
- taux pulmonaire,
- contenu en Paraquat dans l'intestin.

Dans une seconde partie de l'étude, il étudie l'efficacité de mesures visant à éliminer le Paraquat du tractus gastro-intestinal.

5°) ROSE, en 1972, étudie comparativement la cinétique d'accumulation du Paraquat et du Diquat dans le poumon de rat in vitro.

6°) MURRAY en 1972, après administration d'une DL 50 per os chez le rat, compare l'évolution des taux plasmatiques et des taux pulmonaires.

ETUDE ANALYTIQUE DES ETAPES DU METABOLISME DU PARAQUAT

I - SELON LES VOIES D'ADMINISTRATION

A - Inhalation

- L'instillation intra-trachéale de Paraquat à la dose unique de 0,05 mg/kg produit une fibrose pulmonaire.

- Mais dans sa forme pulvérisée, le Paraquat, du fait de la taille des particules, est très peu absorbé par cette voie.

GAGE considère que chez le rat, une concentration de 0,1 mg/m³ est sans danger pour des expositions répétées de 6 heures.

B - Cutanée

Il existe une absorption cutanée, comme nous l'avons vu, pour l'animal, et également chez l'homme (cas de ELIAHOU) mais aucune étude n'a été faite à ce sujet semble-t-il.

C - Digestive

1°) Pourcentage d'absorption

- Les travaux de DANIEL et GAGE, ainsi que ceux de CONNING ont montré que ce pourcentage est faible (toujours inférieur à 20 %).

(voir tableau page suivante)

Espèce animale	DL 50 en mg/kg	Pic plasmatique du taux de Paraquat en µg/ml	Pourcentage d'absorption
Rat	125	3 - 4	15 - 20
Cobaye	30	1	5 - 10
Chat	35 - 50	13	16
Vache	35 - 50	-	0 - 26
Homme	> 40	-	1 - 5

Tableau III - Comparaison selon CONNING des pourcentages d'absorption digestive du Paraquat selon les espèces animales.

- Cette faible absorption explique les valeurs très différentes de la DL 50 dans une même espèce, selon que la voie d'administration est orale ou parentérale.

Ainsi chez le rat (DL 50 per os de l'ordre de 120 mg/kg)

DL 50 par voie intrapéritonéale = 16 mg/kg (CLARK)

DL 50 par voie intraveineuse = 15 à 20 mg/kg (selon SHARP).

chez le cobaye (DL 50 per os à 30 mg/kg)

DL 50 par voie intrapéritonéale = 3 mg/kg

chez l'homme :

CONNING évalue la DL 50 per os à 50 mg/kg

alors que pour ALMOG, elle est inférieure à 4 mg/kg (voie SC).

2°) La forme d'absorption

Nous avons vu (DANIEL et GAGE) qu'une faible partie du Paraquat était absorbée sous forme métabolisée.

3°) La rapidité d'absorption

Selon CONNING, il existe un pic plasmatique chez l'animal, 1 à 6 heures après l'ingestion d'une DL 50.

4°) La durée d'absorption

SMITH, chez le rat, après administration d'une dose létale, constate que 16 heures après l'ingestion, 10 à 40 % de cette dose est toujours présente dans l'estomac.

- le taux plasmatique avec cette forte dose continue à croître au-delà de 30 heures.

- si chez ces mêmes animaux, on réalise entre la 4ème et la 10ème heure, une évacuation du Paraquat du tractus gastro-intestinal, le taux plasmatique se stabilise avant la 8ème heure, et à la 30ème heure, il est égal à 6 % de celui des rats non traités.

II - DANS LE PLASMA

Le Paraquat est à peu près exclusivement sous forme libre (FERGUSON, DANIEL).

- La demi-vie du Paraquat après administration I.V. a été déterminée par SHARP chez le rat :

- . 23 mn pour la 1ère demi-vie,
- . 56 heures pour la 2ème demi-vie.

Mais, au-delà de la 24ème heure, le Paraquat n'est plus détectable dans le plasma par la méthode colorimétrique.

- La montée du taux plasmatique chez l'animal après une dose orale (DL 50) a été étudiée par CONNING (cf. tableau III).

On voit que ces taux maximum sont de l'ordre de 300-400 microgrammes/100 ml chez le rat, et de 100 microgrammes/100 ml chez le cobaye.

- Chez l'homme :

Les dosages plasmatiques sont rarement pratiqués, et sont le plus souvent commencés tardivement (au-delà de la 12ème heure).

Dans les 7 cas de la littérature où nous avons trouvé la mention d'une recherche de Paraquat dans le plasma, on peut distinguer différents groupes en fonction du taux plasmatique et de la quantité ingérée.

- . intoxication faible BEEBEEJAUN (environ 10 mg/kg)
Paraquat non détectable à la 24ème heure
- . intoxication moyenne (2,25 à 6 g de Paraquat, soit 40 à 100 mg/kg)
cas de KERR, FISHER, ELIAHOU, MATTHEW,
les taux plasmatiques sont en général inférieurs à 100 µg/100 ml.

- intoxication grave (20 g de Paraquat soit plus de 300 mg/kg) (cas de GUYON et HARGREAVES)
les taux plasmatiques sont multipliés par 10 par rapport au groupe précédent.
Respectivement 1,3 mg/100 ml et 1,2 mg/100 ml.

Ces taux, chez l'homme, sont donnés à titre indicatif. Nous n'avons pu trouver dans la littérature aucune publication faisant état de dosages répétés de Paraquat dans le plasma durant toute l'évolution de l'intoxication. Chaque cas n'a eu qu'un nombre limité de dosages et ceux-ci avaient été effectués à des périodes très variables de l'intoxication (entre le 10ème heure et le 15ème jour).

III - LA FIXATION TISSULAIRE

A - La répartition tissulaire

déterminée par des dosages post-mortem chez l'homme, montre une fixation élective du Paraquat dans trois organes : poumon, foie, rein, et à un moindre degré dans coeur et surrénales.

Dans le cas publié par GUYON (décès à la 23ème heure), les taux tissulaires se distribuent ainsi (48) :

- Plasma	13 mg	°/°°
- Tissus :		
Foie	85 mg	°/°°
Poumon	68 mg	°/°°
Rein	54 mg	°/°°
Coeur	32 mg	°/°°
Surrénales	26 mg	°/°°
Grêle	4 mg	°/°°
Côlon	3 mg	°/°°

Mais ces dosages, réalisés en post-mortem, ne reflètent pas forcément la répartition in vivo.

B - La concentration du Paraquat par le poumon

est maintenant un fait bien établi chez l'animal à partir de 4 publications.

a) SHARP (97) démontre :

- l'existence d'un gradient de concentration entre le plasma et le poumon (du 4ème au 10ème jour, les taux pulmonaires peuvent atteindre 30 fois à 80 fois ceux du plasma).

- une relation entre la toxicité et cette concentration par le poumon :

- . relation entre létalité et taux pulmonaire,
- . le Paraquat est toujours présent dans le poumon des rats qui sont morts,
- . la mort est due le plus souvent à des troubles respiratoires et le poumon est l'organe qui a la plus forte concentration en Paraquat.
- . le Diquat qui ne produit pas les mêmes lésions pulmonaires que le Paraquat se concentre beaucoup moins dans le poumon.

b) SMITH (98) démontre également que :

le poumon concentre le Paraquat :

- chez le rat in vivo,
- chez l'homme in vitro (coupes de poumon dans un milieu d'incubation contenant du Paraquat à des concentrations variables).

cette concentration pulmonaire :

- est active, consommant de l'énergie tant chez le rat que chez l'homme in vivo,
- n'est pas mortelle si le taux pulmonaire reste inférieur à 10 ou 15 n.moles/g de tissu,
- augmente en fonction :
 - . du taux plasmatique,
 - . de la durée de ce taux plasmatique.

c) ROSE étudie in vitro sur le poumon de rat la cinétique d'accumulation du Diquat et du Paraquat :

- pour le Diquat, le processus est passif atteignant rapidement un plateau dépendant de la concentration du produit dans le milieu,
- pour le Paraquat, le processus est actif, consommant de l'énergie.

Il est supprimé si on ajoute dans le milieu des inhibiteurs métaboliques :

- soit iodoacétate plus KCN
- soit roténone (inhibiteur spécifique de la respiration mitochondriale).

On peut définir un k_m et un V_{max} apparents.

d) MURRAY et GIBSON :

Accumulation du Paraquat in vivo chez le rat. La concentration pulmonaire s'élève de 4 μg par g de poids à la 4ème heure, jusqu'à approximativement 14 μg à 32 heures.

Pendant ce temps la concentration plasmatique demeure inchangée, voisine de 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Comme SHARP a démontré que le Paraquat disparaît rapidement du sang après une injection I.V., le maintien d'un taux plasmatique pendant une durée supérieure à 30 heures peut être expliquée :

- . soit par libération de Paraquat dans le sang à partir d'autres organes,
- . soit par une anomalie de fonction rénale,
- . soit par les deux.

Comme MURRAY a démontré que le tractus gastro-intestinal du rat contient une proportion importante de la dose orale, celui-ci est la source la plus probable de Paraquat.

e) SMITH et ROSE, dans un travail en cours, réalisent une expérience similaire avec du Diquat donné par voie orale, et ne constatent pas de concentration pulmonaire.

Il est donc certain que le poumon de rat accumule le Paraquat in vivo et in vitro, et qu'il n'existe pas de mécanisme similaire pour le Diquat.

Les chiffres trouvés lors du dosage post-mortem du Paraquat dans le poumon de rat sont sujets à caution comme chez l'homme. Néanmoins la présence dans le poumon d'un taux supérieur au taux plasmatique semble devoir être retenue puisqu'elle ne peut être liée à la seule présence de sang dans le poumon.

Comme d'autre part, le Paraquat est responsable d'une pathologie pulmonaire grave, contrairement au Diquat, on peut penser que cette concentration joue un rôle dans la toxicité chez le rat, et peut-être aussi chez l'homme.

L'existence éventuelle d'une concentration pulmonaire chez l'homme :

- expliquerait le délai fréquent entre l'ingestion et le début des signes pulmonaires (et donc éliminerait la théorie classique de l'effet "boomerang"),

- justifie la mise en oeuvre des mesures destinées à enlever le Paraquat contenu dans l'estomac mais aussi tout le tube digestif et le sang.

IV - L'ELIMINATION - VOIE D'ELIMINATION

1°) Elimination biliaire

ROBIN et HUGUES étudient l'excrétion biliaire de plusieurs cations d'ammonium diquaternaires administrés par voie intra-péritonéale chez le rat, le cobaye et le lapin : dans les trois espèces, le Paraquat est éliminé à moins de 10 % par cette voie.

2°) Les travaux de DANIEL et GAGE ainsi que ceux de MOLNARD et HAYES (1971) montrent que l'on retrouve 85 à 100 % d'une dose dans les urines et les selles en 3 ou 4 jours, et ceci indépendamment du sexe et de l'âge et quelle que soit la voie d'administration (orale ou I.P.).

3°) Elimination urinaire

a) Quantités éliminées

DANIEL et GAGE, ainsi que CONNING ont montré, comme nous l'avons vu, qu'en cas de voie orale, la quantité présente dans les urines est minime (1 à 5 % chez l'homme) ce que confirme le calcul de la dose totale éliminée dans les urines, dans les rares publications où le Paraquat y a été dosé quotidiennement :

- BEEBEEJAUN: au 27ème jour 2 % de la dose est retrouvée dans les urines dont la moitié environ dans les trois premiers jours,
- KERR : 2 % dans les 24 premières heures,
- FISHER : moins de 1 % entre le 8ème et le 21ème jour (hospitalisation au 8ème jour).

Il faut noter cependant que dans les cas de BEEBEEJAUN et de KERR, il s'agit d'intoxication au WEEDOL, probablement moins absorbé que le Paraquat sous forme de GRAMOXONE.

b) Durée de l'élimination urinaire

Elle peut être prolongée (contrairement aux données classiques)

- dans le cas de BEEBEEJAUN : au-delà du 27ème jour,
- dans le cas de FISHER : au-delà du 22ème jour,
- dans le cas de JONES : au-delà du 13ème jour,
- dans le cas de MATTHEW : jusqu'au 19ème jour (décès).

4°) Elimination digestive

GRABENSEE (45) a dosé le Paraquat dans les selles de deux malades

- le Paraquat est présent pendant 3 à 5 jours à des taux 100 à 200 fois supérieurs à ceux du plasma.
- l'élimination fécale est terminée bien avant l'élimination urinaire.

Le mécanisme de l'élimination urinaire du Paraquat étudié par FERGUSON chez le chien.

Méthode :

Détermination de la clearance par perfusion de Paraquat avec inuline et PAH au cours d'une diurèse forcée.

Résultats :

Il existe une réabsorption importante du Paraquat (35 à 65 % de la quantité filtrée.

- La clearance du Paraquat est indépendante de la concentration plasmatique quand celle-ci est en dehors des limites 1-15 mg/100 ml et le plus souvent varie directement avec le flux urinaire.

- Le rapport des concentrations urinaire et plasmatique n'est jamais inférieur à 1 mais peut atteindre cette valeur pour des débits élevés, suggérant que la réabsorption est due à une diffusion passive.

- Grâce à la méthode du "stop-flow", la réabsorption est localisée à la partie proximale du néphron.

Conclusion :

La moitié environ du Paraquat filtré est réabsorbé par diffusion passive dans le tubule proximal.

En résumé, APRES INGESTION D'UNE DOSE ORALE DE PARAQUAT :

1°) L'absorption digestive est faible : 1 à 5 %

- mais cette absorption peut être prolongée pendant plus de 24 heures, surtout en cas de dose importante.

2°) Le taux plasmatique augmente avec la quantité ingérée.

3°) Le poumon concentre activement le Paraquat à partir du plasma in vivo chez le rat et in vitro chez l'homme.

- Cette concentration est nécessaire à la production de lésions pulmonaires mortelles chez le rat.

4°) L'élimination est surtout digestive.

Donc, sous réserve que le phénomène de concentration pulmonaire soit également nécessaire à la pathologie pulmonaire chez l'homme, et tant qu'on ne connaît pas d'inhibiteurs in vivo de cette concentration, il faut devant toute intoxication au Paraquat mettre tout en oeuvre pour éliminer le Paraquat du TD tout entier, et du sang même si le Paraquat n'y est pas détectable.

- CHAPITRE 8 -

INTOXICATION AU PARAQUAT CHEZ L'ENFANT

Nous rapportons ici l'observation d'un cas personnel chez un enfant de 20 mois.

- Dans le but de réaliser une étude plus complète sur l'intoxication au Paraquat chez l'enfant, nous avons envoyé une lettre-circulaire à 60 pédiatres hospitaliers français qui ont tous répondu. Nous avons ainsi recueilli 3 nouveaux cas dont la bénignité a été malheureusement associée à un très bref séjour à l'hôpital et à une observation succincte.

- Le Centre Anti-Poisons de Lyon avait reçu un autre appel concernant une intoxication chez l'enfant. Nous avons brièvement exposé ce cas où l'intoxication semble avoir été surtout cutanée.

- Nous avons d'autre part réalisé une revue de la littérature française et anglo-saxonne à ce sujet et nous avons ainsi rassemblé 15 cas répartis dans 11 services différents.

- Au total, nous pouvons donc faire état de 20 cas avec des âges compris entre 20 mois et 15 ans.

A - EXPOSE DES OBSERVATIONS

I - CAS PERSONNEL

FLA... Sylvain, 20 mois, absorbe le 31 janvier 1974 à 11 heures du matin, un peu de liquide restant au fond d'un verre ayant contenu du Gramoxone (l'interrogatoire des parents nous apprend par la suite que ce verre avait contenu d'abord du Gramoxone puis avait été utilisé pour doser du GESATOPE ou Simazine, herbicide dont la toxicité est à peu près nulle chez l'homme).

La mère intervient immédiatement et estime la quantité absorbée à moins d'une cuillère à café. L'enfant vomit immédiatement puis à nouveau le soir.

Le médecin contacté pense que, puisque l'enfant a vomi, il n'y a plus de danger. Aucun traitement n'est prescrit.

- Le lendemain, l'enfant présente une langue rouge et une diarrhée modérée passagère. Il refuse de s'alimenter, de plus ses parents le trouvent somnolent et "grognon".

Ils contactent donc à midi le C.A.P. de Lyon, celui-ci fait aussitôt hospitaliser l'enfant (Service du Pr GILLY).

- A l'entrée à 13 heures, le 1er février 1974, soit 26 heures après l'intoxication :

a) L'examen clinique est rassurant :

- L'état de conscience est normal.
- Le rythme cardiaque est à 120 avec T.A. à 8.
- Le rythme respiratoire est à 25/mn.
- L'auscultation est normale.
- Pas de foie ni de rate palpables.
- Pas d'ictère.
- Pas de signes hémorragiques.
- La diurèse semble normale.

b) Le bilan biologique est également normal à ce stade :

- urée,
- protéines,
- ionogramme.

- Au cours des 24 heures suivantes apparaissent :

- une diminution légère de la diurèse avec, dans les urines :
 - . protéines : 0,25 g/24 h.
 - . rares hématies et leucocytes (1 à 2/mm³).
- une augmentation discrète du taux d'urée (0,64 g),
- par ailleurs, la radio pulmonaire est normale et l'état clinique est satisfaisant.

- A la 48ème heure est commencé un traitement associant :

- Diurèse forcée.
- Corticoïdes : Prednisone : 2,5 mg/kg/jour.

Ce traitement entraîne une baisse immédiate de l'urée sanguine (0,33 g/litre, 12 heures après le début de la D.F.).

La diurèse se maintient entre 800 et 900 ml/24 h. sous D.F.

Le Paraquat est resté présent dans les urines à l'état de traces durant les 3 jours qui ont suivi l'intoxication, puis a disparu.

- Au sixième jour, les urines sont normales, ne contenant plus d'albumine, ni de cellules.

La seule anomalie à ce jour est une ulcération de la langue gênant l'alimentation.

L'examen pulmonaire est normal (fréquence respiratoire, auscultation, radiologie).

Le bilan hépatique est normal. On arrête alors la D.F.

- Au huitième jour, l'exploration fonctionnelle rénale est normale :

- clearance de la créatinine,
- épreuve de concentration, dilution.

A ce stade, le traitement comprend encore 15 mg par jour de Prednisone, soit environ 1,5 mg/kg.

- Au douzième jour, l'enfant présente une toux avec rhinorrhée et râles bronchiques.

- la température est normale,
- il n'y a pas de tirage, ni de cyanose,
- la R.P. est normale.

Ces signes régressent spontanément en quelques jours.

- Le 19ème jour, l'enfant quitte l'hôpital, et le traitement corticoïde est interrompu progressivement dans la semaine qui suit.

- Le 4.3.74, soit 5 semaines après l'intoxication, l'enfant est revu en consultation. L'examen est strictement normal, de même que la radio pulmonaire.

- Le 2.3.76, soit 2 ans plus tard, l'enfant va très bien cliniquement. Les différents examens pratiqués sont normaux :

R.P., gaz du sang, ionogramme sanguin, numération-formule.

L'examen fonctionnel respiratoire montre néanmoins une compliance à la limite inférieure de la normale.

Délai après l'intoxi- cation	Predni- sone en mg/24 h	S A N G						U R I N E S			
		RA en mEq/l	pH	Urée	Protéines	SGOT	SGPT	Diurèse	Paraquat	Protéines	
1er jour											
2e jour		20,5	7,34	0,44 0,40 0,52	75 71	30	21	466	+	+	
3e jour	25			0,64 0,33		42	21	900	+	+	
4e jour	25	23 27		0,44 0,30	64 67	10	9	850	+	-	
5e jour	20							800		+	
6e jour	20									-	
7e jour	20										
8e jour	15	26,5	7,39	0,48							

hospitalisation → à la 26e heure

début cor- → ticothérapie

Diurèse forcée

Tableau IV - Cas personnel : Evolution biologique durant les 8 jours suivant l'intoxication.

II - LES CAS DE LA LITTERATURE

1°) Les cas à évolution mortelle

CAS N° 1 (MATTHEW)

- Un garçon de 15 ans en bonne santé avale une gorgée de GRAMOXONE. Il présente seulement des brûlures buccales. 34 heures plus tard il est hospitalisé et une diurèse forcée est réalisée pendant 14 heures puis le patient est transporté à Edimbourg (Service de Toxicologie), où il arrive environ 48 heures après l'ingestion du toxique.

- A l'entrée : sur le plan clinique, l'enfant présente uniquement des brûlures de la bouche et de la langue.

La R.P. est normale ainsi que la N.F.

L'urée sanguine est à 0,8 g/litre et les urines contiennent des traces d'albumine.

Un traitement est commencé qui associe :

- Prednisone : 200 mg/jour
- une seconde D.F.,
- une E.F. respiratoire est réalisée au 3ème et au 5ème jour pour rechercher des signes précoces d'atteinte pulmonaire.

On constate un trouble discret de type obstructif.

- Le 6ème jour après l'intoxication, l'urée sanguine est à 1,60 g, des anomalies apparaissent sur la R.P. (opacités granulaires localisées).

- Le même jour, un donneur est trouvé et on réalise une transplantation pulmonaire du côté gauche.

- L'intervention se passe bien.

Le poumon enlevé présente des zones hémorragiques en surface et en profondeur et à l'examen histologique un discret épaissement des parois alvéolaires en certains endroits.

- A partir du jour de l'intervention, le malade reçoit un traitement immuno-suppresseur (mercaptopurine) I.M. pendant 2 jours puis Azathioprine).

- Au 11ème jour, alors que sur le plan hépatique et rénal le malade s'améliore, des opacités nodulaires apparaissent sur la R.P. du côté droit.

Pendant la semaine suivante, les troubles respiratoires s'aggravent avec apparition d'anomalies radiologiques à gauche.

- Le 19ème jour, malgré le drainage d'un 2ème pneumothorax à gauche, le malade est en détresse respiratoire. Il est intubé et ventilé sans succès et meurt le 20ème jour.

A l'autopsie, les deux poumons présentent des lésions similaires (fibrose, hémorragie). Ce poumon greffé ne présente pas de signes de rejet et on attribue les lésions au Paraquat dont le taux plasmatique était à 40 microgrammes (100 ml) le jour de l'opération.

CAS N° 2 (LEBRETON, Thèse NANTES 1974)

- Garçon de 14 ans qui a ingéré environ 2 cuillères à soupe de GRAMIXEL (solution à 20 % de Paraquat).

Il est hospitalisé à la 2ème heure et subit un lavage gastrique.

- Comme l'intoxication était alors inconnue du C.A.P. local, le malade quitte l'hôpital.

- Il revient le 4ème jour avec un tableau associant : une hépatonéphrite, un frottement péricardique et une discrète polypnée superficielle.

- Le malade s'aggrave très rapidement sur le plan rénal.

- Le 5ème jour, alors qu'on commence une hémodialyse, le malade présente un coma avec crise convulsive et troubles respiratoires graves amenant à une oxygénothérapie, puis une intubation avec ventilation assistée.

Dans la soirée de ce même jour, deux arrêts cardiaques sont traités efficacement par MCE et ISUPREL.

- Le 6ème jour, la R.P. montre une opacité diffuse bilatérale.

L'encombrement est énorme et le malade meurt lors du 3ème arrêt cardiaque.

CAS N° 3 (MAC DONAGH)

Une fille de 8 ans avale une gorgée de solution de Paraquat et présente des vomissements immédiats.

Au 2ème jour, elle présente des ulcérations de la bouche et du pharynx et est hospitalisée.

Elle présente alors des vomissements sanglants et une oligurie.

- Le 3ème jour, l'urée sanguine est à 2,10 g/litre. Les urines de 24 heures contiennent 0,69 mg de Paraquat.

Il existe une oesophagite sévère qui motive une gastrostomie.

Les jours suivants la fonction rénale s'améliore et est normale le 15ème jour.

- Le 12ème jour, les anomalies pulmonaires cliniques et radiologiques motivent une oxygénothérapie.

- Le 23ème jour, trachéotomie et ventilation assistée. Mort le 24ème jour.

A l'examen histologique des poumons, prolifération de l'épithélium bronchiolaire et fibrose extensive oblitérant la majorité des alvéoles.

CAS N° 4 (CAMPBELL)

- Un garçon de 6 ans avale une quantité inconnue de GRAMOXONE.

Il est hospitalisé le 6ème jour alors qu'il présente depuis 2 jours une oligurie et un ictère.

A l'entrée de l'hôpital, son état est grave.

Il présente un emphysème sous-cutané du cou et du thorax, une hépatomégalie, un taux d'urée à 2,40 g.

La R.P. montre : l'emphysème SC et une bronchopneumonie massive.

Dans les urines le Paraquat est trouvé à un taux de 0,36 mg/100 ml.

Le traitement comprend oxygène, antibiotiques et corticoïdes.

L'oligurie persiste et le 7ème jour l'urée est à 3,80 g.

- L'enfant meurt le 8ème jour.

A l'examen histologique, il existe une prolifération de l'épithélium bronchiolaire et un oedème de la paroi alvéolaire.

Dans le rein, lésions de nécrose tubulaire aiguë.

CAS N° 5 (MAC DONAGH)

Une fille de 4 ans boit une quantité non précisée d'un liquide non connu.

Elle vomit de façon répétée pendant les heures qui suivent et est hospitalisée à la 4ème heure.

Elle présente les deux jours suivants : des ulcérations buccales, des troubles digestifs (douleurs et diarrhée), une oligurie avec un taux d'urée à 2,80 g/litre.

- Le 6ème jour, le toxique est identifié comme étant du Paraquat. On commence alors un traitement corticoïde.

- Le 7ème jour, elle est ictérique.

- Le 8ème jour apparaissent des signes pulmonaires cliniques et radiologiques.

Les jours suivants l'ictère et l'oligurie s'améliorent.

- Le 13ème jour l'état respiratoire s'aggrave, n'est pas amélioré par l'oxygène et l'enfant meurt.

Il faut remarquer que dans les cas n° 3, 4 et 5, le diagnostic de l'intoxication au Paraquat n'a été réalisé que tardivement (respective-

ment au 3ème, 6ème et 6ème jour).

2°) Les cas avec survie

CAS N° 6 (JONES)

Un garçon de 15 ans absorbe une gorgée de GRAMOXONE qui est rejetée immédiatement puis l'enfant vomit.

Il est hospitalisé au 3ème jour et mis sous traitement antibiotique et corticoïdes.

Le taux d'urée est à 0,84 g le 3ème jour et à 3,20 g le 7ème jour, malgré une diurèse normale.

- Le 7ème jour est commencée une dialyse péritonéale qui permet une chute progressive du taux d'urée et est interrompue le 12ème jour.

- Au cours de ce 12ème jour, apparaissent des signes anormaux à l'auscultation pulmonaire, mais ces signes régressent et le malade sort le 22ème jour.

Il est revu 3 mois plus tard et le bilan est normal pour les poumons, le rein et le coeur.

CAS N° 7 (MAC KEAN)

Un enfant de 11 ans ingère et recrache immédiatement une gorgée de solution de Paraquat.

Il présente des brûlures pharyngées et des douleurs abdominales et est hospitalisé à la 5ème heure.

A l'entrée de l'hôpital, l'examen est négatif.

Le 3ème jour, il présente : une ulcération de la langue, et une albuminurie avec une azotémie.

Le 4ème jour, il présente des vomissements sanglants et l'alimentation devient impossible.

Le 5ème jour, il présente une urée à 1,41 g et des signes d'ictère rétionnel biologiques.

De plus, il existe sur l'électrocardiogramme des inversions de l'onde T.

Les urines contiennent de nombreux cylindres hyalins ou granuleux.

Un traitement corticoïde est entrepris.

Le 6ème jour, l'urée sanguine atteint un pic de 1,46 g/litre malgré une diurèse normale.

Les jours suivants, ce taux diminue et redevient normal le 12ème jour.

A ce moment-là, l'urine contient toujours de nombreux cylindres.

Au 8ème jour, le bilan hépatique est normal, les anomalies de l'ECG sont maximum à ce stade, puis régressent presque complètement en un mois.

Un bilan rénal pratiqué 2 mois plus tard est normal.

CAS N° 8 (TOMPSETT)

Un garçon de 11 ans avale une gorgée de GRAMOXONE après un repas copieux.

Des vomissements sont provoqués rapidement après l'ingestion. L'évolution a été favorable.

Le dosage du Paraquat dans les urines a trouvé :

- au 7ème jour un taux de 85 µg/100 ml,
- au 9ème jour " de 30 µg/100 ml,
- au 14ème jour, le Paraquat n'est pas détectable.

CAS N° 9 (signalé dans l'article de DESNOS)

Enfant de 9 ans 1/2 hospitalisé dans le service du Pr RUDLER à Genève.

7 jours après absorption d'une quantité "faible" de Paraquat (dose non précisée).

Le tableau est identique à celui du cas suivant, associant des lésions pharyngées, un taux d'urée sanguine à 2,60 g.

L'évolution s'est faite en 15 jours vers une guérison sans séquelles avec un traitement comprenant antibiotiques et corticoïdes.

CAS N° 10 (DESNOS, Angers 1967)

Ce cas est le premier cas français d'intoxication au Paraquat chez l'enfant.

Un garçon de 7 ans 1/2 en bonne santé avale une gorgée de GRAMIXEL. Une partie du liquide est rejetée immédiatement.

Dans les heures qui suivent, l'enfant est hospitalisé à Saumur.

Le produit est alors inconnu du C.A.P. de Paris.

Le 2ème jour, l'enfant présente des vomissements sanglants et un état général altéré.

Une radiographie de l'oesophage montre des irrégularités considérables, évoquant une oesophagite caustique. On commence un traitement antibiotique.

Le 5ème jour, l'enfant est adressé à l'hôpital d'Angers.

A l'entrée, l'état général est satisfaisant, l'urée sanguine est à 1,65 g/l, sur le plan local il existe des brûlures oro-pharyngées très importantes et une dysphagie à peu près totale.

On instaure un traitement corticoïde qui améliore très rapidement la dysphagie.

Le 8ème jour, la dysphagie a presque disparu et l'urée est à 0,60 g.

Le 19ème jour, urée à 0,36 g, dysphagie très discrète.

Le 20ème jour l'oesophagoscopie montre un état inflammatoire très modéré au niveau de l'oro-pharynx et du larynx et au niveau oesophagien.

Le 31ème jour (alors que l'enfant est toujours sous le même traitement) une 2ème oesophagoscopie ne montre que des lésions cicatricielles.

Un mois et demi après l'intoxication, l'oesophage est absolument normal à l'examen direct : l'enfant sort alors de l'hôpital et le traitement est arrêté.

Trois mois après l'intoxication, l'état de l'enfant est parfait tant sur le plan général que local.

CAS N° 11 (MAC DONAGH)

Un garçon de 3 ans a renversé du GRAMOXONE sur ses vêtements et a probablement sucé son pouce qui avait reçu du toxique.

L'enfant est immédiatement baigné et ses vêtements sont changés.

Au bout de 6 heures, un érythème apparaît sur ses cuisses et ses mains et il est hospitalisé.

Une diurèse forcée est commandée immédiatement et arrêtée au bout de 24 heures.

Dans les urines, un taux de 28 microgrammes de Paraquat/100 ml est trouvé à la 48ème heure alors qu'il n'existe aucune lésion buccale. Il semble donc s'agir d'une intoxication par voie cutanée.

L'enfant est gardé à l'hôpital les trois semaines suivantes et ne présente aucun signe d'atteinte hépatique, ni rénale, ni pulmonaire.

Les lésions cutanées guérissent sans problème et l'enfant a continué à aller très bien après sa sortie de l'hôpital.

CAS N° 12 (MAC DONAGH)

Fillette de 2 ans qui a ingéré des granules de WEEDOL (10 g de Weedol, soit 500 mg de Paraquat).

Le lavage gastrique est fait immédiatement puis l'enfant est hospitalisée et la diurèse forcée est commencée dans les trois heures qui suivent l'ingestion.

Les urines contiennent du Paraquat jusqu'à la 6ème heure :

à la 2ème heure : taux de 80 µg/100 ml,

à la 4ème heure : taux de 60 µg/100 ml,

à la 12ème heure, le Paraquat n'est pas détectable.

L'enfant reste hospitalisée 4 semaines puis est suivie en consultation : elle ne présente aucun signe pulmonaire, ni rénal, ni hépatique.

CAS N° 13, 14 et 15 (LLOYD)

Concernent trois enfants de 3, 5 et 9 ans qui ont ingéré à eux trois le contenu d'une boîte de Weedol (10 cm x 3 cm).

Ils ne présentent aucun symptôme. On réalise immédiatement un lavage gastrique et on fait boire abondamment les enfants.

L'évolution se fait sans problème vers la guérison.

III - CAS FRANÇAIS NON PUBLIES

CAS N° 17 - Pr CASTAING (Bordeaux)

Un petit garçon âgé de 20 mois ingère le 25 mai 1974 à 10 heures quelques gouttes de GRAMOXONE.

Dans la journée, un vomitif prescrit par le pharmacien entraîne des vomissements abondants.

Il est hospitalisé le lendemain 26 mai.

A l'entrée :

- Etat de conscience excellent.
- Brûlures des lèvres supérieures et inférieures.
- Urines semblant normales.
- Pas de signes pulmonaires.
- Refuse toute alimentation depuis quelques heures, mais pas de vomissements, ni troubles digestifs.
- Température : 38°C.

L'enfant est simplement alimenté par voie parentérale. On ne fait pas de lavage gastrique.

Le 27 mai (3ème jour) :

- L'enfant refuse toujours de s'alimenter : on maintient donc la perfusion.
- L'examen clinique pulmonaire est normal.
- Gaz du sang : pH = 7,46
PCO₂ = 27,5
PO₂ = 65

Le 28 mai (4ème jour) :

Laryngoscopie sous anesthésie générale.

1. Brûlures étendues au niveau :
 - . du tiers postérieur du voile du palais,
 - . de la base de la langue,
 - . du pilier antérieur des deux amygdales,
 2. Quelques érosions sur l'épiglotte.
 3. Par contre, la réaction oedémateuse est modérée.
- Auscultation pulmonaire normale.

Le 31 mai (7ème jour) :

- Reprise d'une alimentation normale.
- Gaz du sang : pH = 7,51
PCO₂ = 33
PO₂ = 78

donc hypoxémie et alcalose.

Le 4 juin (11ème jour) :

- Etat clinique satisfaisant.
- Radio pulmonaire toujours à la limite de la normale.

Le 12 juin (19ème jour) :

Revu en consultation.
Examen clinique normal.
 $\text{PaO}_2 = 70$.

Le 9.8.74, soit 2 mois après l'intoxication :

$\text{PaO}_2 = 75$ (en micro-méthode).
Examen clinique normal.

En janvier 1975 :

La R.P. est normale (renseignements donnés par le médecin anglais qui suit l'enfant dans son pays).

En mars 1976 :

L'état clinique est normal (soit environ 2 ans après l'intoxication).

CAS N° 18 - C.A.P. LYON

(enfant soigné dans un hôpital périphérique).

Garçon de 2 ans qui présente des lésions cutanées dues à un contact avec du GRAMOXONE ; l'ingestion est incertaine.

L'enfant présente :

- des brûlures cutanées (2ème degré),
- une somnolence transitoire,
- une brûlure minime à l'oesophage (visible en oesophagoscopie).

Le traitement associe phosphalugel et pansements cutanés. L'évolution est favorable.

Enfant non revu.

CAS N° 19 - Pr Henri MATTHIEU (faculté Xavier Bichat)

Un petit garçon âgé de 2 ans 1/2 absorbe le 3 juillet 1974 une quantité indéterminée de Paraquat (concentration de la solution inconnue) au cours de la matinée.

Le soir l'enfant présente des brûlures buccales qui motivent l'hospitalisation à Cannes.

A l'entrée à l'hôpital de Cannes (1er jour) :

- fréquence cardiaque à 120,
- T.A. à 12/7,
- température à 38°4.

Le lendemain matin, 4 juillet, l'enfant est transféré à l'hôpital d'enfants de Nice, Service de Néphrologie, à titre préventif.

En 4 heures, l'enfant urine 200 ml.

Le 4 juillet au soir, l'enfant est transféré par avion sanitaire, dans le service de réanimation de l'hôpital Bretonneau, à titre préventif.

A l'arrivée à Paris le 4 juillet à 21 heures (soit environ 36 heures après l'ingestion):

- Etat de conscience normal.
- Examen neurologique normal.
- Examen cardio-vasculaire normal.
- T.A. maximum à 10.
- Examen pulmonaire normal.
- Diurèse normale.

On note seulement :

- Quelques brûlures superficielles des lèvres et de la pointe de la langue.
- Discrète pharyngite oedémateuse.
- Voix un peu rauque.

Les examens complémentaires pratiqués à l'entrée sont normaux :

- Radio pulmonaire,
- Ionogrammes, sang et urines, normaux.
- N.F.S. normale.

Le seul signe clinique étant constitué par les brûlures buccales, on pratique une laryngoscopie et une oesophagoscopie qui sont normales.

L'enfant sort de l'hôpital 72 heures après l'intoxication.

CAS N° 20 - Pr GILLOT (Nantes)

Enfant de 5 ans 1/2 qui avait absorbé du PRIGLANE (12 % Paraquat et 8 % de Diquat).

A l'entrée à l'hôpital, dans les heures qui suivaient l'ingestion, il ne présentait ni signe bucco-pharyngé, ni signe respiratoire.

Un traitement par le Phosphalugel est commencé.

Les examens biologiques (ionogramme sanguin), gaz du sang, calcémie, sont normaux.

Moins de 24 h. après l'entrée, les parents reprennent l'enfant contre avis médical, et l'enfant n'est pas revu.

B - DISCUSSION

I - LES CARACTERES COMMUNS AUX DEUX GROUPES

1er groupe : à évolution mortelle (cas 1 à 5 inclus),

2e groupe : à évolution favorable (cas 6 à 20 inclus).

1°) Sur le plan étiologique

a) Les circonstances de l'intoxication

- Au-dessus de l'âge de 6 ou 7 ans, les circonstances semblent identiques à celles de l'adulte : il s'agit d'une méprise : une gorgée rejetée, c'est-à-dire que le sujet souhaitait boire et a rejeté le liquide lorsqu'il s'est rendu compte de son erreur.

- Chez le jeune enfant, les circonstances sont plus fantaisistes :

- . intoxication par voie cutanée (liquide renversé) dans les cas 11 et 18,
- . ingestion de granulés (cas 12, 13, 14 et 15),
- . quant aux quatre autres cas, l'intoxication est minime, voire discutable sur le plan clinique (cas n° 20).

- Notons que c'est chez l'enfant de 4 à 8 ans que se posent des problèmes diagnostiques difficiles : enfant autonome dans ses déplacements, mais peu capable de raconter ce qu'il a fait, alors que le tout jeune enfant est en général vu par sa mère (les deux décès de MAC DONAGH et celui de CAMPBELL se situent dans cette tranche d'âge et chez des enfants qui ont trouvé du Paraquat en dehors de chez eux : deux dans un champ, le 3ème dans la cuisine des voisins).

b) Les quantités ingérées

- Sont inconnues ou presque chez les enfants d'âge moyen (4 à 8 ans).

- Chez les enfants de plus de 8 ans, la dose est en général semblable à celle de l'adulte comme nous l'avons vu.

- Chez les jeunes enfants, la dose peut être évaluée :

- . dans notre cas (n° 16) la quantité de liquide ingérée est inférieure à 1 cuillère à café. Or il s'agit d'un mélange

GESATOPE-GRAMOXONE.

Donc, la quantité de Gramoxone ingérée peut être évaluée à 1/2 ml à 1 ml-

soit 100 à 200 mg de Paraquat

soit 10 à 20 mg/kg de poids

(dose qui peut être létale chez un adulte).

- . dans le cas n° 17 il s'agit de quelques gouttes de Gramoxone, soit 1/4 à 1/2 ml, soit 5 à 10 mg/kg.
- . dans le cas n° 12 la dose est importante : 50 mg/kg de poids.

c) Le sexe

Dans 2 cas seulement, il s'agit de filles.

2°) Sur le plan clinique

a) L'atteinte bucco-pharyngée ou digestive est quasi-constante sous la forme de :

- . brûlures bucco-pharyngées,
- . vomissements associés ou non à des troubles du transit,
- . oesophagite (cas 9, 10 et 3).
- . les vomissements sanglants paraissent beaucoup plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte (cas 7, 10, 18 et 3).

b) Les signes hépatiques présents dans les cas 7 et 8, et 1, 2, 3, 4 et 5, donc constants dans les formes graves.

c) Les signes rénaux fréquents dans les formes favorables (cas 6, 7, 9, 10 et 16) sont constants dans les formes graves.

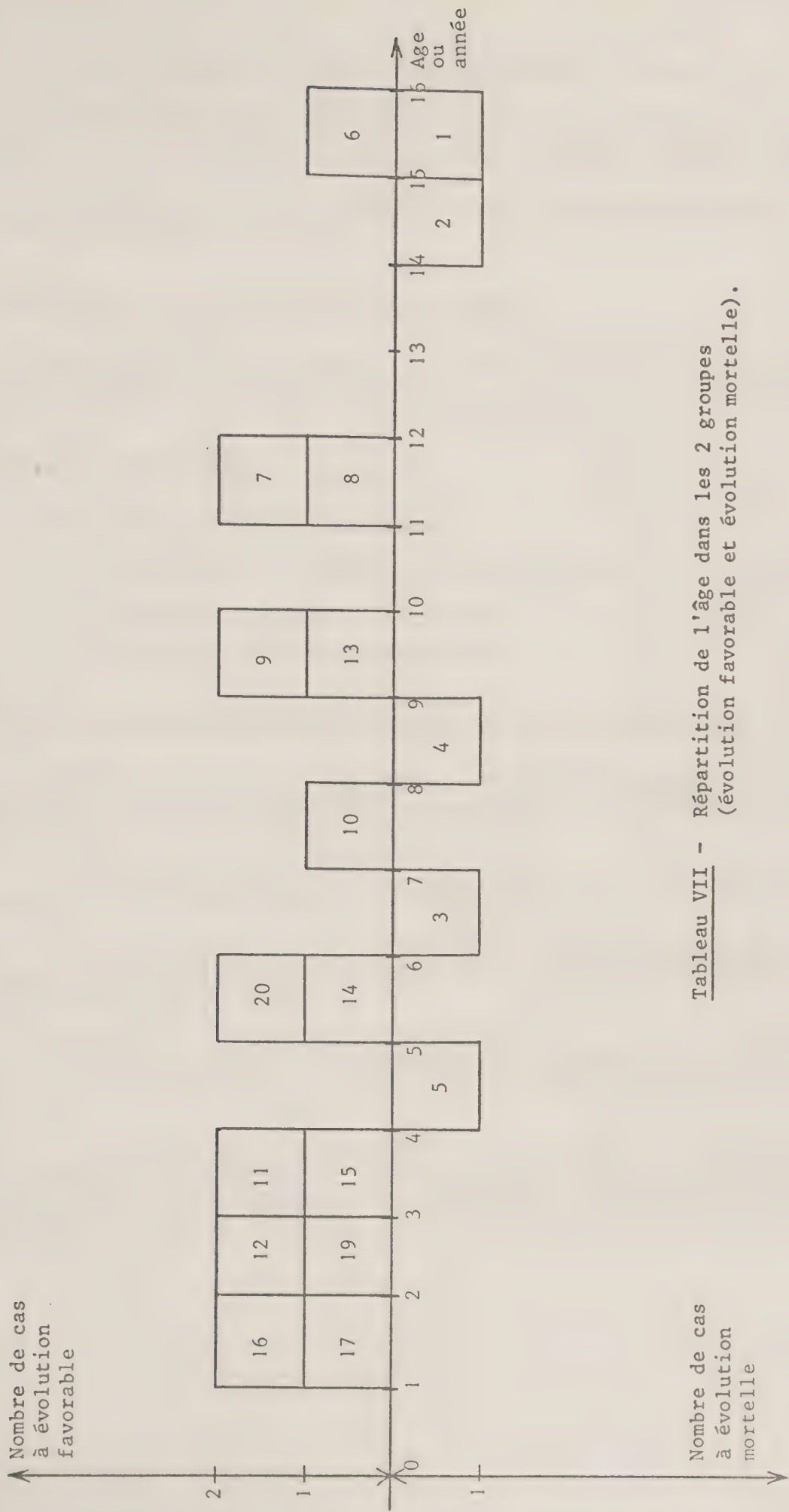
d) Les signes urinaires sont fréquemment retrouvés lorsqu'ils sont recherchés (cas 3, 6 et 7) (protéinurie, glycosurie, cylindrurie, cellules à type de G.R. ou de G.B.).

e) Les signes pulmonaires constants dans les formes mortelles, peuvent exister de façon atténuée dans les formes favorables (cas 6, 16 et 17).

II - LES DIFFERENCES ENTRE LES DEUX GROUPES

1°) L'âge se répartit très différemment (cf. tableau VII page suivante)

- La moyenne dans le premier groupe est de 9,2 ans.



- Dans le deuxième groupe, l'âge moyen est de 6,2 ans.

- Cela est dû aux 6 sujets de moins de 4 ans qui ont guéri alors qu'aucun sujet de cet âge ne se trouve dans le groupe à évolution défavorable.

S'agit-il d'une dose moindre ? d'une résistance supérieure ?
Le mécanisme n'est pas évident.

2°) Les doses ont l'air similaire à âge égal

(Pas de différence évidente entre les cas 3, 4 et 5 et les cas 9 et 10. De même pour les cas 1 et 6).

3°) Sur le plan clinique

Nous avons vu dans le 1er groupe :

- la fréquence et la gravité des signes rénaux,
- la fréquence des signes hépatiques,
- la constance des signes pulmonaires.

4°) Sur le plan thérapeutique, il semble exister des différences

- Tous les enfants du 1er groupe ont reçu de l'oxygène et tous n'avaient pas de signes respiratoires graves (le cas de MATTHEW en a reçu sans nécessité évidente en postopératoire).

- Par contre, aucun enfant du 2ème groupe n'en a reçu bien que le cas n° 6 ait présenté des signes respiratoires.

- Aucun enfant du 1er groupe n'a eu de traitement évacuateur (lavage gastrique ou adsorbants) (sauf le cas 2, mais nous verrons qu'il est assez particulier).

- Fréquence et gravité de l'insuffisance rénale dans le 1er groupe sans traitement substitutif (et donc diminution de l'élimination du toxique).

- Par contre dans le 2ème groupe tous les enfants ont eu un L.G. ou un traitement éliminateur (D.F. ou dialyse péritonéale) sauf le cas 2 qui a ingéré du Paraquat alors que son estomac était plein (et nous savons par l'étude expérimentale que cela diminue considérablement la quantité absorbée).

III - PAR CONTRE CERTAINS CAS PARAISSENT SIMILAIRES A UN OU D'AUTRES CAS DU GROUPE OPPOSE ET AUCUNE EXPLICATION VALABLE NE PEUT ECLAIRER CETTE DIFFERENCE D'EVOLUTION (en l'absence de précisions quant aux doses).

- C'est le cas des n° 9 et 10 et des n° 3, 4 et 5 :

- . âge et doses similaires,
- . délais d'hospitalisation similaires.

(Le cas de DESNOS a été hospitalisé immédiatement, mais n'a eu ni L.G. ni diurèse forcée et il avait une insuffisance rénale. Le cas genevois a été hospitalisé au 7ème jour et a eu un traitement avec antibiotiques et corticoïdes à partir de cette date comme les cas 4 et 5 qui, eux, avaient à ce stade des signes pulmonaires).

- De même le cas de MATTHEW et celui de JONES :

- . âge et dose similaires,
- . le 1er cas a même eu une diurèse forcée les deux premiers jours,
- . mais il faut noter qu'il a eu aussi de l'oxygène.

IV - NOUS DEVONS NOTER QUE LE CAS 2 S'INDIVIDUALISE NETTEMENT DES AUTRES CAS

et évoque davantage les intoxications massives que nous avons vues chez l'adulte :

- . signes neurologiques,
- . atteinte polyviscérale,
- . collapsus cardio-vasculaire,
- . évolution rapide.

On peut penser :

- que la dose ingérée était supérieure à la dose connue (30 ml soit 6 g de Paraquat),

- ou qu'une autre affection a aggravé le pronostic (insuffisance surrénale aiguë ??).

V - COMPARAISON AVEC LA FORME DE L'ADULTE

- Outre les circonstances étiologiques que nous avons vues,

- et les difficultés du diagnostic chez un enfant qui n'est pas capable de dire qu'il a ingéré du Paraquat, il semble que l'intoxication au Paraquat :

- . soit d'autant moins grave que le sujet est plus jeune,

mais ceci est probablement lié au caractère minime des doses ingérées,

- même à doses égales le pronostic semble moins mauvais : une gorgée, soit 3 à 6 g de Paraquat est une dose mortelle chez l'adulte (en l'absence de traitement énergétique comme c'est le cas chez ces enfants).
- l'importance des signes digestifs et leur caractère presque exclusif dans deux cas (9 et 10) n'est pas, à notre connaissance signalée chez l'adulte.

Ce caractère de moindre gravité de l'intoxication de l'enfant semble ressortir également de la statistique du Lancet (64).

Entre 1966 et 1970, parmi les intoxications connues en Irlande, 60 cas ont guéri dont 33 enfants.

Dans le groupe des décès, par contre, les enfants ne constituaient que 20 % du nombre total de cas.

Il est néanmoins probable que ces conclusions sont trop hâtives et que les deux populations enfant et adulte ne soient pas comparables car on connaît probablement mieux les cas de l'enfant à évolution favorable que ceux de l'adulte. D'autre part, dans notre étude, nous avons fait une recherche systématique des cas de l'enfant non publiés et nous aurions probablement découvert des cas similaires si nous avions fait une recherche identique pour l'adulte.

En conclusion, on peut seulement retenir qu'en l'absence de dosage quantitatif et à dose ingérée paraissant égale (une gorgée), les enfants semblent plus résistants alors même que la quantité de toxique par kg de poids est multipliée par 2 ou 3.

L'explication de ce phénomène n'est pas évidente :

- Le Paraquat ne semble pas agir par l'intermédiaire de métabolites et donc on ne peut pas invoquer une "immaturité" enzymatique qui, au demeurant, serait un peu surprenante chez de grands enfants.

- S'agit-il d'une moins bonne absorption digestive ou d'une meilleure élimination rénale ?

Il semble préférable d'attendre pour conclure que des publications permettent de comparer les taux plasmatiques et urinaires de l'enfant et de l'adulte tout au long de l'intoxication par le Paraquat.

N°	Auteurs	Age Sexe	Quantité de toxique ingéré	Délai d'hospitali- sation	Signes diges- tifs	Signes rénau- x	Signes uri- naires	Signes biolog. hépat.	Signes pulmo- naires	Autre pathologie	Traitement
1	MATTHEW	15 ans M.	GRAMOXONE ≤ 1 gorgée	24 h.	+	+		+	+		DF 1er jour et 2e jour Corticoïdes Immuno-supp. Transplantat. Oxygène
2	LEBRETON	14 ans M.	GRAMOXONE 2 cuill. à soupe ??	immédiate	+	+		+	+	Myocarde Coma Crise con- vulsive C.C.V.	LG immédiat EER 5e jour Intubation + VA Oxygène
3	CAMPBELL	6 ans M.	1 gorgée GRAMOXONE ??	6e jour	+	+		+	+		Antibiotiques Corticoïdes Oxygène
4	MAC DONACH	8 ans F.	1 gorgée ?? produit contenant du Paraq.	2e jour	+	+	++	-	+		Oxygène 1e 12e jour VA + trachéo- tomie 23e j.
5	MAC DONACH	4 ans F.	??	4e heure	+	+		+	+		Corticoïdes 1e 6e jour Oxygène 1e 8e jour

Tableau V - Signes cliniques et traitements des cas du 1er groupe (évolution mortelle).

13 LLOYD 14 15	9 ans	Weedol	immédiate														LG immédiat boissons abondantes
16 Cas personnel	20mois M.	1 ml GRAMOXONE	24 h	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	DF Corticoïdes
17 Pr CASTAING Bordeaux	20mois M.	GRAMOXONE 1/2 ml		+													Alimentation parentérale isolée
18 C.A.P. LYON (appel téléph.)	2 ans M.	intoxica- tion cutanée		++													Pansement cutané Phosphalugel
19 Pr MATHIEU (Bichat)	30mois M.	?	H12	+													Néant
20 Pr GILLOT Nantes	5 ans 1/2 M.	?		-													Phosphalugel

Tableau VI - Signes cliniques et traitements des cas du 2ème groupe (évolution favorable).

- CHAPITRE 9 -

T R A I T E M E N T

Nous envisagerons essentiellement le traitement curatif, puis nous verrons le traitement préventif.

En ce qui concerne le traitement curatif, nous étudierons successivement les moyens et les indications.

I - LES MOYENS : étude et discussion

A - Les moyens qui ont déjà été utilisés dans l'intoxication au Paraquat

1. Le traitement évacuateur
2. Le traitement éliminateur
3. Les traitements à visée pathogénique (ou supposés tels)
4. Les traitements symptomatiques
5. La transplantation pulmonaire

B - Les moyens dont on peut envisager l'utilisation

II - LES INDICATIONS

C'est-à-dire conduite à tenir devant une intoxication au Paraquat chez l'enfant.

1er cas : grand enfant

- A - Dans tous les cas : traitement immédiat dans les premières heures
- B - Les jours suivants
- C - En cas d'intoxication massive
- D - Devant l'apparition de signes pulmonaires

2ème cas : petit enfant

III - EN CAS DE GUERISON DU MALADE

En ce qui concerne le traitement préventif

- A - Législation en vigueur en France
- B - Mesures à envisager

TRAITEMENT CURATIF

I - LES MOYENS : ETUDE ET DISCUSSION

A - Les moyens qui ont été employés par les différents auteurs

1°) Le traitement évacuateur visant à empêcher l'absorption du Paraquat

a) Le lavage gastrique (L.G.) :

Il a été utilisé fréquemment mais son indication a été limitée :

- par le délai entre l'ingestion et l'hospitalisation,
- par la crainte des lésions caustiques.

Ces deux arguments doivent être réfutés. Nous avons vu que le Paraquat restait présent très longtemps dans le tractus digestif (plus de 30 heures d'après l'étude de SMITH).

D'autre part, les lésions caustiques, lorsqu'elles existent, sont toujours régressives rapidement et ne semblent pas devoir constituer un obstacle.

b) L'utilisation de purgatif salin a été rarement décrite, mais doit être pratiquée (sulfate de Magnésie) comme tout moyen d'évacuation dans cette intoxication. Il est du reste possible, voire probable, que la plus faible toxicité du Weedol soit liée à un phénomène d'accélération du transit.

c) L'utilisation d'adsorbants est (CLARK, STAIFF, SMITH) un élément très important du traitement. On doit utiliser de la bentonite ou mieux de la terre à foulon, qui sont les seuls adsorbants efficaces : l'étude de SMITH sur l'animal a utilisé de la bentonite et a montré l'efficacité de ce traitement à condition qu'il soit administré de façon répétée.

CLARK considère que la terre à foulon est préférable car cela peut être utilisé en solution plus concentrée.

BROWNE, en référence à cet article, présente le mode d'utilisation de la terre à foulon (vendue en sachets de 300 g).

. Elle doit être mélangée à un litre d'eau et agitée pendant 1 minute, puis administrée après le lavage gastrique par le tube.

. S'il s'agit d'un jeune enfant, comme le tube est plus étroit, il est nécessaire de diluer la solution en fonction du diamètre du tube.

. On fait passer la solution obtenue dans le tube de lavage gastrique en quantité aussi importante que possible.

2°) Le traitement éliminateur visant à l'élimination rapide du Paraquat absorbé

Nous avons évoqué ce sujet à propos du traitement des cas guéris. Ce traitement est fondamental, comme l'a démontré SMITH.

a) *La diurèse forcée (D.F.)* par solution saline ou mannitol

- a été utilisée par de nombreux auteurs mais en quantités insuffisantes,
- nous avons vu (GRUNDIES, KERR, FISHER) l'efficacité de ce traitement si la diurèse est suffisante ; efficacité bien supérieure à celle de l'épuration extra-rénale.

b) *La dialyse péritonéale :*

doit être utilisée seulement si l'insuffisance rénale empêche l'utilisation de la D.F.

FISHER a montré que dans ce cas l'adjonction d'albumine au liquide augmente l'efficacité de ce procédé.

c) *L'hémodialyse (H.D.)*, utilisée avec succès par ELIAHOU, est valable si très prolongée.

GRUNDIES a montré expérimentalement que le Paraquat est dialysable.

Ce procédé n'est pas utilisable chez le petit enfant.

d) *L'exsanguino-transfusion* a été utilisée par GUYON. Elle doit être associée ou suivie par la D.F.

3°) Les traitements à visée pathogéniques (ou supposés tels) :

- Les corticoïdes ont été utilisés par de nombreux auteurs mais n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (GARDINER, DOUGLAS, MAC DONAGH) en ce qui concerne les signes pulmonaires, mais ils semblent remarquablement efficaces dans les lésions digestives de l'enfant (type oesophagite).

- De même pour les immuno-suppresseurs utilisés par FENNELLY et HARRISSON (mais dans les deux cas à un stade probablement trop tardif).

4°) Les traitements symptomatiques

- Outre l'équilibration hydro-électrolytique nécessaire bien sûr dans tous les cas,

- l'antibiothérapie a été systématique pour les premiers cas publiés, mais ne semble pas devoir être maintenue à titre obligatoire.

- le traitement des lésions digestives est souvent superflu du fait de la régression spontanée.

- le traitement d'une atteinte cardiaque éventuelle.

- le traitement substitutif de l'insuffisance rénale est bien sûr nécessaire.

- le traitement de l'hypoxémie par l'oxygène a été réalisé par tous les auteurs dans les premiers cas publiés.

Nous savons maintenant que ce traitement est dangereux. FISHER et RHODES l'ont démontré expérimentalement.

En clinique, tous les malades qui ont reçu de l'oxygène sont morts (mais peut-être s'agissait-il de formes plus évoluées).

Parmi les cas avec survie que nous avons décrits, aucun n'a reçu de l'oxygène.

L'oxygénothérapie accélère la survenue de la mort (FISHER). La respiration en milieu appauvri en oxygène diminue la mortalité (RHODES).

5°) La transplantation pulmonaire

réalisée par MATTHEW (1 cas) et COOKE (2 cas), a été un échec.

La transplantation pourrait constituer une solution théorique, mais :

- outre le fait qu'étant donné les problèmes qu'elle pose, elle ne devrait constituer qu'une solution de dernière chance,

- elle paraît vouée à l'échec en phase aiguë de l'intoxication, car même si le toxique a disparu du sang, il risque d'être toujours présent dans l'organisme du fait de l'accumulation viscérale dont nous avons parlé.

Tant que nous ignorons les délais et les mécanismes d'inactivation du Paraquat dans l'organisme, ou les modalités d'une éventuelle libération du Paraquat par les organes qui l'ont concentré, il ne paraît pas légitime d'envisager une transplantation à la phase aiguë de l'intoxication.

B - Les moyens dont on peut envisager l'utilisation, immédiatement ou dans les années qui viennent :

1°) Les produits destinés à diminuer la toxicité de l'oxygène

- La superoxyde Dismutase fabriquée par les laboratoire Truett à Dallas (Texas) est d'une obtention probablement difficile en France, car n'est même pas commercialisée actuellement aux Etats-Unis et ne peut être obtenue qu'en s'adressant directement au fabricant après accord avec le gouvernement fédéral (représenté par la "Federal Prag Administration").

- D'autres "protecteurs" du même type ont été utilisés expérimentalement avec plus ou moins de bonheur (SACTZMANN et FRIDOVICH) :

- . vitamine E
- . succinate
- . certains I.M.A.O.
- . l'acide gamma-amino-butyrique (ou GABA)
- . le glutathion
- . le Disulfiram

2°) Avant le stade d'insuffisance respiratoire

On peut faire respirer au malade une atmosphère appauvrie en oxygène (FAIRSHTER) à 10 ou 12 % en maintenant la PaO_2 à un niveau suffisant pour permettre la vie sans risque de complications ou de séquelles.

3°) En cas d'insuffisance respiratoire

a) Les moyens mécaniques destinés à empêcher le collapsus alvéolaire mériteraient d'être utilisés : pression positive continue ou intermittente ou pression négative continue ou intermittente (ces moyens se justifient par la théorie de l'atteinte primitive ou secondaire du surfactant).

b) l'oxygénateur à membrane qui n'existe que dans de rares centres, se justifie tant que l'on n'a pas fait la preuve du caractère irréversible des lésions pulmonaires.

4°) Les inhibiteurs (actifs in vivo) du phénomène de concentration du Paraquat, par le poumon sont actuellement à l'étude (ROSE).

C - Nous récapitulons les moyens théoriques de traitement et leurs bases physiopathogéniques dans les tableaux VI et VI bis.

II - LES INDICATIONS

ou conduite à tenir devant une intoxication au Paraquat chez un enfant.

Il faut garder présentes à l'esprit quelques notions simples :

- L'intoxication au Paraquat est mortelle spontanément dans la majorité des cas, et ceci quelle que soit la dose ingérée.

- La guérison est possible au prix d'un traitement :

- . précoce,
- . intense,
- . prolongé

- en l'absence de traitement spécifique, le seul traitement possible consiste à éliminer le toxique de l'organisme (tube digestif et sang) le plus rapidement possible.

- l'oxygénothérapie aggrave cette intoxication et doit être formellement proscrite.

1er cas : Il s'agit d'un grand enfant

Le traitement envisagé ici est valable également chez l'adulte.

- L'enfant doit être hospitalisé immédiatement dans un centre de soins intensifs.

- Si le transport en centre spécialisé demande un délai supérieur à 1 h ou 2 h., il faut commencer le traitement à domicile :

- . provoquer les vomissements,
- . puis faire boire au sujet une suspension de terre à Foulon dans les conditions que nous avons décrites,
- . cette administration de terre de Fuller sera répétée toutes les 2 ou 3 h. jusqu'à l'arrivée à l'hôpital.

- A l'arrivée à l'hôpital :

A - Les mesures immédiates doivent être réalisées dans les heures qui suivent. Elles sont identiques dans tous les cas. On ne doit tenir compte ni de la dose ingérée (présumée), ni du délai entre l'ingestion et l'hospitalisation, ni du traitement déjà effectué et considérer l'enfant suspect d'ingestion de Paraquat, comme une URGENCE.

1. Un L.G. abondant est pratiqué. Un échantillon est recueilli pour les recherches toxicologiques.
2. On termine le L.G. par l'administration du sulfate de Magnésie.

3. Puis par la sonde de L.G., on administre une suspension de terre à Foulon selon le procédé précédemment décrit.
4. Un prélèvement sanguin permet de réaliser un bilan N.F. ionogramme glycémie - urée - tests hépatiques - gaz du sang (ce bilan a toutes chances d'être normal à ce stade mais servira de référence).
5. On met en route une diurèse forcée par solution saline ou de mannitol. La quantité perfusée doit être suffisante pour multiplier par 20 le débit urinaire normal (voire par 30).
6. On commence le recueil des urines dont un échantillon est envoyé pour recherche toxicologique.

B - Ces premières mesures étant réalisées :

1°) Mettre en route les éléments d'une surveillance :

On peut alors interroger plus longuement les parents pour essayer de faire préciser la quantité ingérée, mais ceci n'a qu'un intérêt limité.

- prévoir des dosages de Paraquat pour les jours suivants dans :

- . le sang,
- . les urines,
- . les selles,

pour chiffrer la quantité de Paraquat excrété.

- surveiller la fonction rénale dont toute défaillance doit faire envisager une épuration extra-rénale (clearance de la créatinine, urée sanguine).

- surveiller la fonction respiratoire.

R.P., gaz du sang, exploration fonctionnelle.

2°) Prévoir le traitement pour les jours suivants :

- les adsorbants sont continués toutes les 2 ou 3 heures pendant 48 heures au moins (24 heures après la disparition du Paraquat dans les selles).

- la D.F. est continuée au même rythme pendant 3 ou 4 jours au-delà de la disparition du Paraquat dans les urines.

- si une insuffisance rénale apparaît, il faut mettre en route :

- . une D.P.
- . ou une H.D.

en sachant que ces méthodes sont moins efficaces que la D.F. et devront être d'autant plus intensives (7 ou 8 heures par jour pour H.D.).

C - En cas d'intoxication massive :

1°) On peut réaliser une exsanguino-transfusion, mais celle-ci ne doit pas dispenser de la D.F. car :

- . l'absorption digestive peut être prolongée,
- . il peut y avoir un stockage viscéral du toxique.

2°) Réaliser dans ce cas une diurèse énorme (30 fois le débit normal) et associer éventuellement E.E.R.

3°) Faire respirer le malade en atmosphère appauvrie en oxygène (12 %) en surveillant les gaz du sang.

4°) Surveiller la fonction cortico-surrénalienne qui est peut-être susceptible d'altérations dans ce cas.

5°) Envisager l'utilisation d'anti-oxydants.

6°) Envisager une respiration en pression positive.

D - En cas d'insuffisance rénale avec diurèse conservée, il faut réaliser une E.E.R.

E - Devant les signes pulmonaires

qui sont dépistés par les examens paracliniques, la conduite à tenir est beaucoup plus difficile à codifier :

- résister à la tentation de l'oxygénothérapie,
- essayer la respiration en pression positive ou autre moyen visant à lutter contre le collapsus alvéolaire,
- l'oxygénateur à membrane est la seule ressource si l'hypoxémie est sévère, permettant d'attendre :
 - . une normalisation hypothétique des fonctions pulmonaires,
 - . ou si les lésions sont irréversibles, d'envisager une transplantation après élimination du toxique de l'organisme.

F - Dans les cas graves (intoxication massive ou lésions pulmonaires)

La corticothérapie à doses massives, ou les immuno-suppresseurs peuvent être envisagés, bien qu'ils n'aient pas fait la preuve de leur efficacité.

2ème cas : S'il s'agit d'un enfant jeune

A - Les mesures immédiates sont identiques

- La terre à Foulon devra être davantage diluée comme nous l'avons vu.

- L'obtention d'une voie veineuse, durable, et de calibre suffisant, sera plus difficile mais est impérative.

B - Dans les jours suivants

- Importance des dosages quantitatifs pour essayer d'évaluer la dose ingérée (doser également le Paraquat dans les selles).

- L'E.F. respiratoire est peu réalisable à cet âge en l'absence de coopération du sujet.

L'évolution respiratoire sera jugée sur les gaz du sang et la R.P. mais aussi sur la clinique très importante chez le jeune enfant.

- En cas d'insuffisance rénale, la dialyse péritonéale est obligatoire.

C - Les mesures d'exception comme la transplantation pulmonaire ne sont guère envisageables.

III - EN CAS DE GUERISON

Le problème qui se pose est celui des séquelles éventuelles et de l'évolution à long terme (problème médical et médico-légal).

Il faut revoir ces malades un mois, puis six mois après la sortie de l'hôpital et si tout va bien, une fois par an ensuite,

et pratiquer des bilans pulmonaires répétés :

- examen clinique et radiologique,
- gaz du sang,
- E.F.R. (avec DLCO).

Quant au traitement préventif :

A - L'arrêté paru au J.O. en précise les caractères principaux.

B - Il faut :

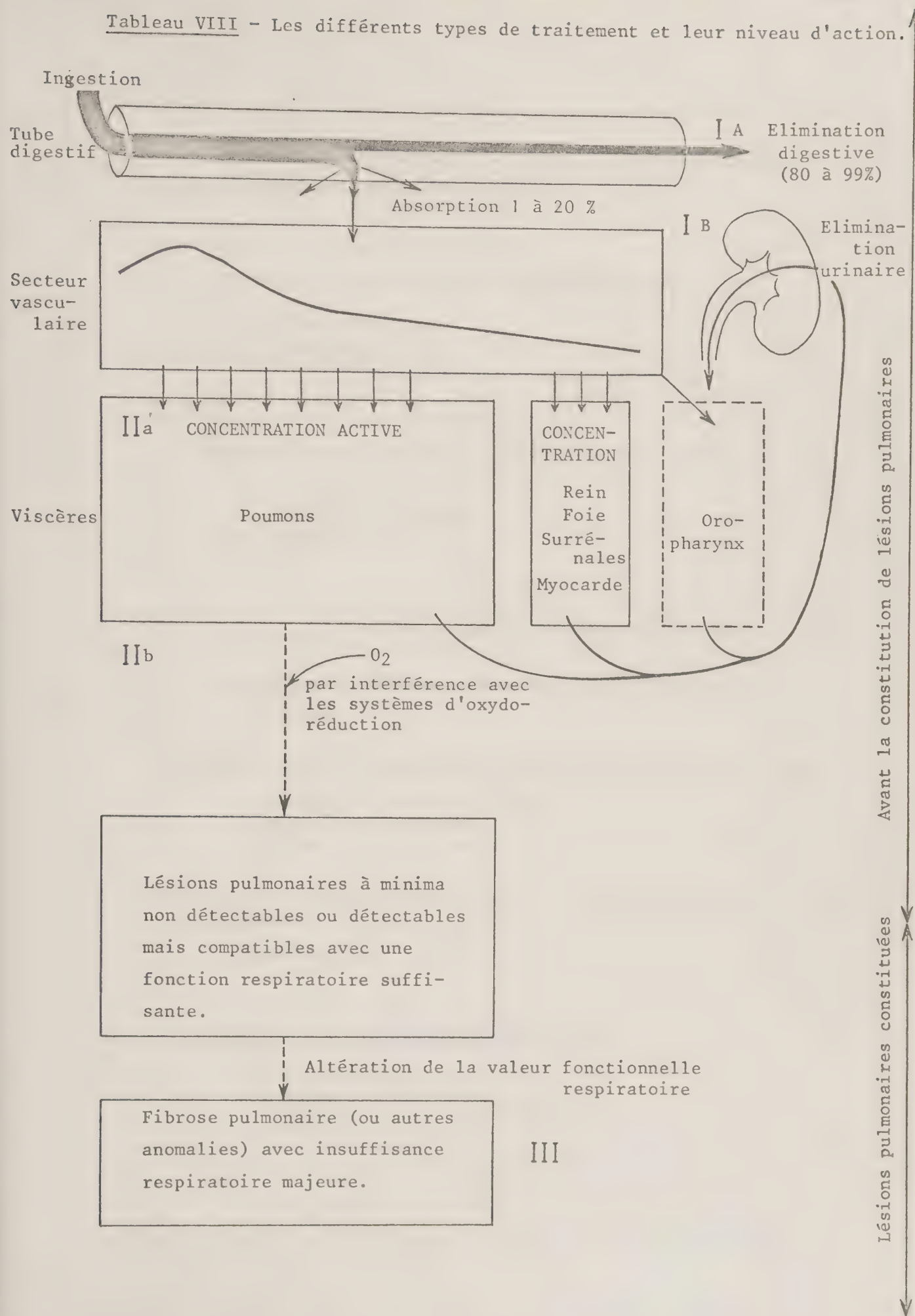
- . insister sur la nécessité de donner au produit une odeur désagréable (qui éviterait les confusions chez l'adulte et les accidents chez l'enfant),

- . informer le public des dangers présentés par ce produit,

- . en limiter la vente aux agriculteurs, mais cette mesure visant à diminuer la diffusion du produit, risque de favoriser une utilisation "sauvage" et donc le stockage du produit dans des récipients non étiquetés,

- . prévoir une plus large diffusion de la terre à Foulon (mais ceci est discutable car risque de sécuriser les utilisateurs et les amener à des négligences).

Tableau VIII - Les différents types de traitement et leur niveau d'action.



I - Moyens visant à diminuer la concentration plasmatique en Paraquat et / ou la DUREE de cette concentration

A - avant le secteur vasculaire :

moyens visant à diminuer la quantité absorbée :

1. Lavage gastrique
2. Purgatifs
3. Adsorbants

B - au niveau du secteur vasculaire :

moyens visant à augmenter l'élimination du toxique :

1. Diurèse forcée
2. Dialyse péritonéale
3. Hémodialyse

II - Moyens visant à diminuer le risque de lésions pulmonaires

A - Inhibiteurs du phénomène de concentration pulmonaire :
à l'étude

B - Diminution de la toxicité du Paraquat au niveau du poumon :

- superoxyde dismutase (S.O.D.)
- autres anti-oxydants
- diminution de la PaO_2

C - Augmentation de l'élimination du Paraquat déjà présent dans le poumon :

hypothétique

III - Au stade de lésions pulmonaires constituées

- Oxygénateur à membrane
- Respiration en pression positive
- Transplantation

— CHAPITRE 10 —

LE PRONOSTIC

I - L'EVOLUTION DE LA NOTION DE PRONOSTIC DANS L'INTOXICATION AU PARAQUAT

CLASSIQUEMENT

1. L'intoxication au Paraquat est pratiquement toujours mortelle.
2. La mort est due aux lésions pulmonaires, exceptionnellement à d'autres facteurs (insuffisance rénale, collapsus cardio-vasculaire irréductible).
3. Le traitement est presque toujours inefficace, en particulier on ne connaît aucun cas qui ait survécu à une insuffisance respiratoire ayant nécessité une oxygénothérapie.

ACTUELLEMENT

On peut envisager le pronostic d'une façon un peu différente :

1. Il existe des cas de survie, même si l'intoxication est massive.
2. La mort n'est plus jamais due aux lésions rénales mais à peu près exclusivement aux lésions pulmonaires.
3. Le traitement qui peut maintenant, partiellement au moins, être codifié en fonction des résultats expérimentaux récents est l'élément important du pronostic.

II - NOUS RAPPELONS que le pronostic vital et fonctionnel de l'intoxication dépend :

— Dans l'état actuel des moyens thérapeutiques :

1. du taux de Paraquat présent dans le plasma,
2. de la durée de ce taux plasmatique.

— Le Paraquat plasmatique étant en effet à l'origine d'une concentration dans différents viscères,

Le pronostic dépend :

- . de la concentration pulmonaire,
- . mais aussi indirectement de la concentration rénale qui n'est pas en elle-même responsable de la mort mais est source d'altération de la valeur fonctionnelle rénale et par là du retard à l'élimination du toxique.

— Le traitement ne peut agir actuellement que sur le taux plasmatique (diminution de la quantité de toxique absorbé, et accélération de l'élimination rénale ou extra-rénale) et sur la durée de ce taux plasmatique.

— La seule thérapeutique susceptible d'agir à un niveau ultérieur est, semble-t-il, la S.O.D. (superoxyde dismutase) fabriquée seulement aux Etats-Unis, les corticoïdes et immuno-suppresseurs n'ayant pas d'effet démontré.

— A titre indicatif, nous rappelons que chez l'animal (SMITH) un taux plasmatique inférieur ou égal à

30 microgramme / 100 ml

n'entraîne pas de lésions pulmonaires dans les conditions de l'expérience.

III - LES ELEMENTS DU PRONOSTIC : ILS SONT DE TROIS ORDRES

A - Facteurs liés au terrain (et indépendants de l'intoxication elle-même)

- les tares éventuelles,
- l'âge (nous avons vu que l'intoxication semblait de meilleur pronostic chez l'enfant et ce, à dose égale de toxique par kg de poids).

B - Facteurs liés à l'intoxication

- dose de Paraquat ingéré,
- présentation et concentration du toxique :
 1. forme solide ou liquide (meilleur pronostic de la forme solide),

2. composition chimique du produit ingéré : en particulier présence de sulfate de magnésie associé au Paraquat.
 3. la concentration du Paraquat dans la substance ingérée agit probablement indépendamment de la quantité totale de Paraquat pur.
- état de l'estomac lors de l'intoxication (vacuité ou réplétion).
Le Paraquat est moins toxique si l'estomac est plein (inactivation ou diminution du pourcentage d'absorption).
 - association à d'autres toxiques (un cas de décès a été publié chez l'adulte avec une dose modérée de Weedol associée à l'alcool, de même un cas avec Weedol et barbituriques).

C - Facteurs liés au traitement

1. Rôle capital du traitement évacuateur digestif et éliminateur sanguin, à condition qu'il réponde aux conditions précoce, intense et prolongé.
2. Maintien d'une valeur fonctionnelle rénale normale :
 - au minimum par des apports liquidiens suffisants pour éviter une insuffisance rénale fonctionnelle,
 - et si nécessaire par une E.E.R.
3. Rôle négatif de l'oxygénothérapie qui est dangereuse.

IV - EN PRATIQUE DEVANT UNE INTOXICATION AU PARAQUAT

Le pronostic vital (et probablement le pronostic fonctionnel) dépend :

- de l'état antérieur du sujet (âge, tares),
- des conditions liées à l'intoxication elle-même que nous avons vues (quantité, présentation, estomac vide ou plein),
- du traitement évacuateur gastrique et éliminateur plasmatique,
- de l'absence d'oxygénothérapie.

Ces facteurs conditionnent la survenue ou non de lésions pulmonaires.

V - LE PRONOSTIC DES LÉSIONS PULMONAIRES CONSTITUÉES

A - A court terme : comme nous l'avons vu, la mort n'est pas obligatoire.

B - A long terme : l'évolution est inconnue.

Un traitement mieux codifié doit désormais augmenter les chances de survie, mais par là-même favoriser la survenue de formes avec séquelles.

- Ces séquelles semblent de type uniquement respiratoire. Elles seraient pour GERVAIS une conséquence pratiquement obligatoire de toute pneumopathie ayant entraîné une hypoxémie sévère.

Dans ce cas, on doit également envisager, si le malade est un jeune enfant, le risque de séquelles neurologiques liées à cette hypoxémie.

En fait, cette discussion ne présente qu'un intérêt théorique car il semble que dans le cadre de l'intoxication au Paraquat, un abaissement important et prolongé de la PaO₂ témoigne presque toujours du passage à un stade irréversible qui aboutira à la mort en quelques heures ou quelques jours.

Par contre, si un traitement "substitutif" pulmonaire (type oxygénateur à membrane) est possible et efficace, le problème du pronostic fonctionnel, en particulier neurologique, se posera comme dans tous les cas de restauration de la fonction respiratoire après une défaillance aiguë ; l'importance et la durée de cette défaillance conditionnent alors le pronostic fonctionnel par la possibilité de séquelles, alors que la mort a pu être évitée par le traitement.

Il faut signaler également l'action tératogène chez l'animal (oiseaux) du Paraquat.

On ignore si une action similaire existe chez l'homme (dans le cas publié par FENNELLY, le fœtus n'a pas fait l'objet d'un examen histologique).

En somme, devant une intoxication au Paraquat par ingestion, il semble que la quantité ingérée soit un facteur modifiable dans tous les cas par une thérapeutique précoce.

- Le pronostic est néanmoins mauvais même en cas de traitement dans les 24 heures, si la dose ingérée est supérieure à 20 g de Paraquat chez l'adulte (plus de 300 mg/kg).

- Si la dose ingérée est inférieure à 50 mg/kg, le pronostic vital peut être bon même si le traitement est retardé (après une semaine).

— REGLEMENTATION ACTUELLE DE L'EMPLOI DU PARAQUAT —

PARAQUAT (Conditions de délivrance et d'emploi en agriculture)

Le ministre de l'agriculture,

Vu la loi validée du 2 novembre 1943 sur l'homologation des produits antiparasitaires à usage agricole modifiée et complétée par la loi du 22 décembre 1972 ;

Vu l'arrêté du 15 février 1973 modifiant la composition des tableaux de classement des substances vénéneuses ;

Vu le code de la santé publique en ses articles R 5153, R 5157 et R 5158 ;

Vu l'avis de la commission d'étude de la toxicité des produits antiparasitaires à usage agricole et des produits assimilés

Arrête :

ART. 1 : L'emploi du Paraquat ou diméthyl-1,1 bipyridylum est autorisé comme désherbant en agriculture dans les conditions fixées ci-après.

ART. 2 : Les préparations mises sur le marché doivent avoir une concentration en matière active au plus égale à 200 g/litre et être dénaturées par des substances répulsives odorantes. Le volume minimum des conditionnements de cet herbicide est fixé à un litre.

ART. 3 : Les doses d'emploi de cette substance sont fixées en moyenne à 0,8 kg de matière active à l'hectare pour toutes cultures à l'exception du traitement des prairies destinées à être réensemencées où la dose d'emploi pourra être doublée.

Les préparations à base de Paraquat seront utilisées soit en prélevée soit en post-levée en tenant le plus grand compte des conditions météorologiques afin d'éviter des projections sur les cultures voisines. Dans tous les cas, l'épandage par voie aérienne est interdit.

ART. 4 : Les précautions d'emploi, dont l'inscription sur les emballages est prescrite par la loi validée et modifiée du 2 novembre 1943, seront portées à la connaissance des utilisateurs sous la forme suivante :

avant l'emploi : Conserver la spécialité dans un local frais et ventilé fermé à clef, à l'écart des denrées alimentaires et hors de portée des enfants.

au cours de l'emploi : En raison de la sensibilité particulière du lièvre, ne pratiquer le traitement après une pluie que lorsque la végétation sera ressuyée. Porter des vêtements de travail, des gants imperméables et des lunettes de protection,

Eviter l'inhalation des vapeurs, le contact de la spécialité avec la peau et toute ingestion,

En cas de souillure de la peau, laver immédiatement et abondamment, si l'atteinte est importante appeler un médecin,

En cas d'ingestion accidentelle, faire vomir la victime et l'acheminer vers l'hôpital le plus proche qui prendra contact avec un centre national anti-poison.

Après emploi : Enfouir dans le sol les emballages et les restes non utilisés de la préparation, loin des habitations et de tout point d'eau,

Interdire l'accès de la zone traitée au bétail et aux animaux domestiques,

pendant un délai d'au moins deux heures après les opérations.

ART. 5 : Le directeur général de l'administration et du financement (service de la répression des fraudes et du contrôle de la qualité) et le directeur de la production, des marchés et des échanges extérieurs (service de la protection des végétaux) sont chargés chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal Officiel de la République Française.

Fait à Paris le 17 décembre 1974

Pour le ministre et par
délégation,
Le directeur du cabinet,
François BLAIZOT
(J.O. 4 février 1975)

— CONCLUSIONS —

1°) L'intoxication au Paraquat chez l'enfant apparaît comme souvent moins grave que chez l'adulte.

2°) Dans un certain nombre de cas, ce meilleur pronostic paraît lié à la quantité minime de produit ingéré, mais il semble que même à dose égale (par kg de poids), le pronostic puisse être considéré comme un peu meilleur que chez l'adulte.

3°) On ne peut cependant pas conclure étant donné d'une part le petit nombre de cas et d'autre part l'habituelle imprécision de la quantité ingérée chez les enfants.

Le Président de la Thèse :
Pr L. ROCHE

Vu le Directeur de l'U.E.R.
GRANGE - BLANCHE,
B. SALLE

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 22 juin 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard,
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
D. GERMAIN

- BIBLIOGRAPHIE -

1. ALMOG C. and TAL E.
Death from Paraquat after subcutaneous injection.
Brit. med. J., 1967, 3, 721.
2. BARBER P.J.
Accidental vaccination with Paraquat.
Brit. med. J., Letter to the Editor, 1970, 768.
3. BEEBEEJAUN A.R. , BEEVERS G. , ROGERS W.N.
Paraquat poisoning. Prolonged excretion.
Clin. Toxicol., 1971, 4, n° 3, 397-407.
4. BEL-CAMETZ J.
Etude toxicologique des herbicides dérivés du dipyridylum.
Thèse Med. MARSEILLE, 1973, n° 183.
5. BERRY D.J., GROVE J.
The determination of Paraquat (1-1' dimethyl-4-4' bipyridylum cation) in urine.
Clin. Chem. Acta Pays-Bas, 1971, 34, n° 1, 5-11.
6. BONINI M., SAUX M.C., LARCEBEAU S., CASTAGNOU P.
Dosage du Paraquat dans les milieux biologiques.
J. Europ. Toxicol., 1973, 6, n° 4, 237-239.
7. BONY D., FAVAREL-GUARRIGUES J.C., CLEDES J.
Intoxication par le Paraquat.
J. Europ. Toxicol., 1971, 4, n° 5, 406-411.
8. BORCHARD F., GRABENSEE B., JAX W., HUTH F.
Morphologische Befunde bei Paraquatvergiftungen.
(Constatations au microscope dans les intoxications au Paraquat).
Klin. Wschr., 1974, 52, n° 14, 657-671.
9. BRIAN J., Mc DONAGH, MARTIN J.
Paraquat poisoning in children.
Arch. of Dis. Child., 1970, 425-427.

10. BROOKS R.E.
Ultrastructure of lung lesions produced by ingested chemicals.
I. Effect of Paraquat on mouse lung.
Lab. Invest., 1971, 25, n° 6, 536-545.
11. BROWNE T.D.
Treatment of Paraquat ingestion.
Brit. Med. J., 1971, 3, 580.
12. BULLIVANT C.M.
Accidental poisoning by Paraquat : report of two cases in man.
Brit. med. J., 1966, 1, 1272-1273.
13. BUS J.S., AUST S.D., GIBSON J.E.
Lipid peroxydation : a possible mechanism for Paraquat toxicity.
Res. communic. chem. Pathol. Pharmacol., 1975, 11, n° 1, 31-38.
14. BUTLER C., KLEINERMAN J.
Paraquat in the rabbit.
Brit. J. industr. Med., 1971, 28, n° 1, 67-71.
15. CAMBAR P.J., AVIADO D.M.
Bronchopulmonary effects of Paraquat and expectorants.
Arch. environment Health, 1970, n° 4, 488-494.
16. CAMPBELL S.
Paraquat poisoning.
Clinical Toxicol., 1968, 1, n° 3, 245-249.
17. CASTAING M.R., BONY D., HAGLUND P.
Intoxication par le Paraquat.
Bordeaux med., 1972, 5, n° 13, 1577-1582.
18. CLARK D.G., Mc ELLIGOTT T.F., WESTON HURST E.
The toxicity of Paraquat.
Brit. J. industr. Med., 1966, 23, 126-132.
19. CLARK D.G.
Inhibition of the absorption of Paraquat from the gastro-intestinal tract by adsorbants.
Brit. J. industr. Med., 1971, 28, n° 2, 186-188.
20. CONNING D.M., FLETCHER K., SWAN A.A.B.
Paraquat and related bipyridyls.
Brit. Med. Bull., 1969, 25, n° 3, 245-249.
21. CONSO F., GUILLAM C., BESCOT-LIVERSAC J.
Intoxication par le diméthylpyridylum (Paraquat). Commentaire des images observées en microscopie électronique.
Med. leg. Dommage corp., 1973, 6, n° 4, 420-422.

22. COOKE N.J., FLENLEY D.C., MATTHEW H.
Paraquat poisoning. Serial studies of lung function.
Quart. J. Med., 1973, 42, n° 168, 683-692.
23. COPLAND G.M., KOLIN A., SHULMAN H.S.
Fatal pulmonary intra-alveolar fibrosis after Paraquat ingestion.
New Engl. J. Med., 1974, 291, n° 6, 290-292.
24. DANIEL J.W., GAGE J.C.
Absorption and excretion of Diquat and Paraquat in rats.
Brit. J. industr. Med., 1966, 23, 133-136.
25. DAVIDSON J.K., Mc PHERSON P.
Pulmonary changes in Paraquat poisoning.
Clin. Radiol., 1972, 23, n° 1, 18-25.
26. DESNOS J.
Oesophagite par déglutition de Paraquat.
Ann. d'otolaryngologie, Paris, 1968, 85, n° 8, 828-830.
27. DODGE A.D., HARRIS N., BALDWIN B.C.
The mode of action of Paraquat and Diquat (proceedings of the
biochemical society).
Biochemical J., 1970, 118, 43-44.
28. DOUZE J.M.C., VAN DIJK A., GIMBRERE J.S.F.
Intensive therapy after Paraquat intoxication.
Intensivmedizin, 1974, 11, n° 5, 241-250.
29. Editorial : Paraquet poisoning.
Lancet, 1971, 2, 1018-1019.
30. ELIAHOU H.E., ALMOG C., GURA V.
Treatment of Paraquat poisoning by hemodialysis.
Israël J. med. Sci., 1973, 9, n° 4, 459-462.
31. FANIC
Intoxication au Paraquat : l'atteinte pulmonaire.
Thèse TOULOUSE, 1972/73, n° 65.
32. FAURE J., MARKA C., FAURE H.
Données histopathologiques et toxicologiques d'une intoxication
mortelle par le Paraquat.
Med. leg. Domage corp., 1973, 6, n° 4, 417-419.
33. FAVAREL-GARRIGUES J.C.
Fibrose pulmonaire aiguë par ingestion d'herbicide contenant
du Paraquat.
Bull. Physiopathol. resp., 1972, 8, n° 6, 1289-1294.

34. FENNELLY J.J., GALLAGHER J.T., CARROLL R.J.
Paraquat poisoning in a pregnant woman.
Brit. med. J., 1968, 3, 722-723.
35. FERGUSON D.M.
Renal handling of Paraquat.
Brit. J. Pharmacol., 1971, 42, n° 4, 636.
36. FISHER H.K., HUMPHRIES M., BAILS R.
Paraquat poisoning. Recovery from renal and pulmonary damage.
Ann. Intern. Med., 1971, 75, n° 5, 731-736.
37. FISHER H.K., CLEMENTS J.A., WRIGHT R.R.
Enhancement of oxygen toxicity by the herbicide Paraquat.
Amer. Rev. resp. Dis., 1973, 107, n° 2, 246-252.
38. FLETCHER K., WYATT I.
The composition of lung lipids after poisoning with Paraquat.
Brit. J. exper. Pathol., 1970, 51, n° 6, 604-610.
39. FLETCHER K., WYATT I.
The action of Paraquat on the incorporation of palmitic acid
into dipalmitoyl lecithin in mouse lungs.
Brit. J. exp. Pathol., 1972, 53, 225-230.
40. FOWLER B.A., BROOKS R.E.
Effects of the herbicide Paraquat on the ultrastructure of mouse
kidney.
Amer. J. Pathol., 1971, 63, n° 3, 505-520.
41. FAIRSHTER R.D., WILSON A.F.
Paraquat poisoning. Manifestations and therapy (Editorial).
Amer. J. of Med., 1975, 59, n° 6, 751-753.
42. GARDINER A.J.S.
Pulmonary oedema in Paraquat poisoning.
Thorax, 1972, 27, 132-135.
43. GAULTIER M., BESCOLLIVERSAC J., PREJAVILLE J.P.
Etude anatomo-clinique et expérimentale de l'intoxication par
le Paraquat. Lésions ultrastructurales.
Sem. Hôp., 1973, 49, n° 27, 1972-1987.
44. GERVAIS P., DIAMANT-BERGER O., BESCOL-LIVERSAC J.
Problèmes médico-légaux et médico-sociaux de l'intoxication
aiguë par les herbicides du groupe du Paraquat.
Arch. Mal. Prof., 1975, 36, n° 1-2, 19-36.
45. GRABENSEE B., VELTMANN G., MURTZ R. und BORCHARD F.
Vergiftung durch Paraquat.
Dtsch. Med. Wsch., 1971, 96, 498-506.

46. GRABENSEE B.
Klinik der Paraquatvergiftung.
Pneumologie, 1974, 150, n° 2-4, 173-179.
47. GRUNDIES H., KOLMAR D., BENNHOLD I.
Paraquat-Intoxikation. Kasuistik unterbesonderer Berücksichtigung der Hemodialyse.
Dtsch. Med. Wochenschr., 1971, 96, n° 14, 588-589.
48. GUYON F., BISMUTH C., LECLERC J.P., DAUCHY F.
Intoxication massive par le Paraquat mortelle en moins de 24 heures. Données toxicologiques et anatomocliniques.
J. Euorp. Toxicol., 1974, 7, n° 3, 182-187.
49. HARRISON L.C., DORTIMER A.C., MURPHY K.J.
Fatalities due to the weed-killer Paraquat.
Med. J. Austral., 1972, 59, n° 14, 774-777.
50. HUGUES R.D., MILLBURN P., WILLIAMS R.T.
Biliary excretion of some diquaternary ammonium cations in the rat, guinea pig and rabbit.
Biochem. J., 1973, 136, n° 4, 979-984.
51. IFF H.W., BREWIS R.A.L., MALLICK N.P.
Paraquatvergiftungen.
Schweiz. med. Wschr., 1971, 101, n° 3, 84-88.
52. ILETT K.F., STRIPP B., MENARD R.H.
Studies on the mechanism of the lung toxicity of Paraquat ; comparison of tissue distribution and some biochemical parameters in rats and rabbits.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1974, 28, n° 2, 216-226.
53. INDEX des PRODUITS PHYTOSANITAIRES
Bailly R. Ed. 8ème édition, 1970, p. 228 et 244.
54. GIRARD R., PROST G.H., BARTHELEMY G.
Dérivés des hydrocarbures.
Dérivés halogénés et oxygénés, soufrés, azotés. Ammoniums quaternaires.
Encyclopédie médico-chirurgicale. Intoxications. Maladies par agents physiques. Pathologie du travail.
Vol. 1, tome 1, 1973, p. 16048 C10.
55. JONES G.R.
Recovery from poisoning by 20 % Paraquat.
Brit. J. of clin. Practice, 1973, 27, n° 2, 69-70.

56. KERR F., PATEL A.R., SCOTT P.D.R., TOMPSETT S.L.
Paraquat poisoning treated by forced Diuresis.
Brit. Med. J., 1968, 3, 290-291.
57. KIMBROUGH R.D., GAINES T.B.
Toxicity of Paraquat to rats and its effects on rat lungs.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1970, 17, n° 3, 679-690.
58. KIMBROUGH R.D.
Paraquat poisoning (letter to the Editor).
J.A.M.A., 1973, 223, n° 6, 692-693.
59. KIMBROUGH R.D.
The ultrastructure of the Paraquat lung lesion in the rat.
Environ. Rés., 1973, 6, 265-273.
60. KODAGODA N., JAYEWARDENE R.P., ATTYGALLE D.
Poisoning with Paraquat.
Forensic. Science, 1973, 2, 107-111.
61. LARENG L., FABRE J., CATHALA B.
Intoxications mortelles au Paraquat.
Concours Médical, 1975, 97, 680-687.
62. LAUTENSCHLAGER J., GRABENSEE B., POTTGEN
Paraquat - Intoxikation und isolierte aplatische Anämie.
Dtsch. med. Wschr., 1974, 2348-2351.
63. LEADING ARTICLE : Poisoning from Paraquat.
Brit. med. J., 1967, 3, 690-691.
64. LEADING ARTICLE, Parquat poisoning.
Lancet, 1971, 2, 1018.
65. LEBRETON J.
L'intoxication aiguë par le Paraquat.
Thèse NANTES, 1974.
66. LLOYD E.L.
Recovery after taking weedol.
Brit. Med. J., 1969, 2, 189.
67. LUTZ-OSTERTAG Y., HENOU Ch.
Action du Paraquat sur le tractus uro-génital de l'embryon de poulet et de caille.
Comptes-Rendus des séances de la Société de Biologie, 1974, 168, n° 2-3, 304-307.

68. LUTZ-OSTERTAG Y., HENOU Ch.
Paraquat : mortalité embryonnaire et effets sur l'appareil pulmonaire de l'embryon de poulet et de caille.
Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences, Paris, 1975, t. 281, 4, 11, 18 et 25 août.
69. MAC DONAGH B.J., MARTIN J.
Paraquat poisoning in children.
Arch. Dis. Child., 1970, 45, 425.
70. MC ELLIGOTT T.F.
The dermal toxicity of Paraquat. Differences due to techniques of application.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1972, 21, n° 3, 361-368.
71. MC KEAN W.I.
Recovery from Paraquat poisoning.
Brit. Med. J., 1968, 3, 292.
72. MALMQUIST E., GROSSMANN G., IVEMARK B., ROBERTSON B.
Pulmonary phospholipids and surface properties of alveolar wash in experimental Paraquat poisoning.
Scand. J. resp. Dis., 1973, 54, n° 4, 206-214.
73. MANKTELOW B.W.
The loss of pulmonary surfactant in paraquat poisoning.
Brit. J. of Exper. Patho., June 1967, 68, n° 3.
74. MARTENS M.A., HEYNDRICKX A.
Analysis of Paraquat in aqueous solutions by pyrolysis gastrochromatography.
J. Pharm. Belg., 1974, 29, n° 5, 444-448.
75. MARTENS M.A., HEYNDRICKX A.
Determination of Paraquat in urine by pyrolysis gastrochromatography.
J. Pharm. Belg., 1974, 29, n° 5, 449-454.
76. MARTIN-LALANDE J., FRAQUET A., GERVAIS P. (45 - Orléans)
Communication à la Société Française de la tuberculose et des maladies Respiratoires. Paris, séance du 13 mars 1976.
Fibrose pulmonaire foudroyante après ingestion accidentelle minime d'herbicide de type Paraquat ; à propos d'un cas non léthal.
77. MATTHEW H., LOGAN A., WOODRUFF M.F.A., HEARD B.
Paraquat poisoning. Lung transplantation.
Brit. Med. J., 1968, 3, 759.

78. MATTHEW H.
Letters : Paraquat poisoning ; prolonged excretion.
Clin. Toxicol. (N. York), 1972, 5, 581-582.
79. MODEE J., IVEMARK B., ROBERTSON B.
Ultrastructure of the alveolar wall in experimental Paraquat poisoning.
Acta pathol. microbiol. scand. (Danem.), 1972, 80, n° 1, 54-60.
80. MURRAY R.E., GIBSON J.E.
A comparative study of Paraquat intoxication in rats, guinea pigs and monkeys.
Exper. molec. Pathol., 1972, 17, n° 3, 317-325.
81. MURRAY R.E., GIBSON J.E.
Paraquat disparition in rats, guinea pigs and monkeys.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1974, 27, n° 2, 283-291.
82. MUSTI M.
Anemia emolitica acuta ed epatopatica tossica acuta mortale da Paraquat.
1972, 55, n° 1, 2, 51-55.
83. NAGI A.H.
Paraquat and adrenal cortical necrosis.
Brit. med. J., 1970, 2, 669.
84. OREOPOULOS D.G., SOYANNWO M.A.O., SINNIH R., FENTON S.S.A.,
Mc GEOWN N.G. and BRUCE J.H.
Acute Renal Failure in case of Paraquat poisoning.
Brit. Med. J., 1968, 1, 749-750.
85. PARIENTE R., BISMUTH C., LEGRAND M., GAUTHIER M.
Données apportées par l'étude ultrastructurale dans l'intoxication humaine au Paraquat.
Rev. fr. Mal. Resp., 1974 (paru 1975), 2, n° 11, 968-977.
86. PERROY H.
L'intoxication par le Paraquat (à propos d'un cas d'issue fatale).
Thèse Med. BORDEAUX, 1972, n° 43.
87. ROBERTSON B., BENJ T.
Paraquat poisoning as an experimental model of the idiopathic respiratory distress syndrom.
Bull. Physiopath. Resp., 1973, 9, n° 6, 1433-1452.
88. ROCHE W.J.
Another Paraquat fatality.
Brit. med. J. (correspondence), 1970, 23 May, 482.

89. ROSE M.S., CRABTREE H.C., FLETCHER K., WYATT I.
Biochemical effects of Paraquat and Diquat. Disturbance of the control of corticosteroid, synthesis in rat adrenal and subsequent effects on the control of liver glycogen utilisation. *Biochem. J.*, 1974, 138, n° 3, 437-443.
90. ROSE M.S., SMITH L.L., WYATT I.
Evidence of energy-dependent accumulation of Paraquat into rat lung. *Nature*, 1974, 252, n° 5481, 314-315.
91. ROSENOW
The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.*, 1972, 77, 977-991.
92. ROUJEAU J., PFISTER A., NOGUES C., LECLERC J.P.
Fibroses pulmonaires et intoxications. *Poumon et coeur*, 1973, 29, n° 5, 643-647.
93. ROUJEAU J., PFISTER A., NOGUES C.
Conclusions histogénétiques sur les F.I.D. *Sem. Hôp.*, 1973, 49, n° 27, 1995-1999.
94. ROUJEAU J., NOGUES C., LECLERC J.P.
Intoxication par le Paraquat. Etude anatomo-clinique et expérimentale. *Rev. Fr. Mal. Resp.*, 1974, 2, n° 1, 65-74.
95. SALTZMAN H.A., FRIDOVICH I.
Oxygen toxicity. Introduction to a protective enzyme : superoxide dismutase. *Circulation*, 1973, vol. XLVIII, novembre 1973.
96. SCHLATTER-LANZ I.
Intoxications au Paraquat. *J. Suisse de Pharmacie*, 1975, 113, n° 12, 284.
97. SHARP C.W., OTTOLENGHI A., POSNER H.S.
Correlation of Paraquat toxicity with tissue concentrations and weight loss of the rat. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1972, 22, n° 2, 241-251.
98. SMITH L.L., WRIGHT A., WYATT I., ROSE M.S.
Effective treatment for Paraquat poisoning in rats and its relevance to treatment of Paraquat poisoning in man. *Brit. med. J.*, 1974, 5, 569-571.
99. SMITH P., HEATH D.
Paraquat lung : a reappraisal. *Thorax G.B.*, 1974, 29, n° 6, 643-653.

100. S.O.P.R.A.
8, av. Réaumur, 92 CLAMART (Service technique).
Symptômes et traitements des intoxications dues au Gramoxone.
Novembre 1971.
101. STAIFF D.C., IRLE G.K., FELSENSTEIN W.C.
Screening of various adsorbents for protection against Paraquat poisoning.
Bull. environment. contamin. Toxicol., 1973, 10, n° 4, 193-199.
102. STYLES J.A.
Studies on the effects of Paraquat and Diquat on cells in culture. Viability of Macrophages and fibroblasts incubated with Paraquat and Diquat.
Brit. J. Exper. Pathol., 1974, 55, n° 1, 71-77.
103. SWAN A.A.B.
Letter to the Editor.
Clinical Toxicol., 1972, 5, n° 4, 581-582.
104. TOMPSETT S.L.
Paraquat poisoning.
Acta pharmacol. Toxicol., 1970, 28, n° 5, 346-358.
105. TONER P.G., VETTERS J.M., SPILG W.G.S.
Fine structure of the lung lesion in a case of Paraquat poisoning.
J. Pathol., 1970, n° 3, 182-185.
106. VAN OSTEN G.K., GIBSON J.E.
Effects of Paraquat on the biosynthesis of desoxyribonucleic acid, ribonucleic acid and protein in the rat.
Food Cosmet. Toxicol., 1975, 13, n° 1, 47-54.
107. VIJEYRATNAM G.S., COPRIN B.
Experimental Paraquat poisoning : a histological and electron-optical study of the changes in the lung.
J. Pathol., 1971, 103, n° 2, 123-129.
108. WALKER D.A., STOKES D.M.
Paraquat toxicity.
Brit. med. J., 1970, 243.
109. WASAN S.M., Mc ELLIGOTT T.F.
An electron microscopic study of experimentally induced interstitial pulmonary fibrosis.
Amer. Rev. resp. Dis., 1972, 105, n° 2, 276-282.
110. WITSCHI H.P., KACEW S.
Studies on the pathological biochemistry of lung parenchyma in acute Paraquat poisoning.
Med. Biol., 1974, 52, n° 2, 104-110.

— TABLE DES MATIERES —

INTRODUCTION	1
PLAN	2
CHAPITRE 1 - LE PRODUIT	3
A - Structure	3
B - Propriétés physiques	4
C - Propriétés chimiques et mode d'action	4
CHAPITRE 2 - L'UTILISATION DU PARAQUAT COMME HERBICIDE	6
I - Présentations commerciales	6
II - Action herbicide	7
III - Mode d'utilisation	10
CHAPITRE 3 - TOXICITE DU PARAQUAT CHEZ L'ANIMAL	12
Les travaux de Clark	12
I - Toxicité selon la voie d'administration	12
II - Les lésions anatomiques	16
III - Cas particulier de l'intoxication cutanée chez le lapin	18
Les travaux de Mac Elligott en 1962	18
Sharp	19
CHAPITRE 4 - L'INTOXICATION AU PARAQUAT EN CLINIQUE HUMAINE CHEZ L'ADULTE	20
A - Les étiologies	21
B - Tableau clinique	23
C - Lésions anatomiques	30
CHAPITRE 5 - MECANISME D'ACTION DU PARAQUAT	31
I - Action toxique primaire du Paraquat	31
II - Les phénomènes intermédiaires	33
III - D'autres phénomènes biochimiques ou physiologiques.	35
IV - En ce qui concerne l'histogénèse des lésions pulmonaires	36

CHAPITRE 6 - TECHNIQUES DE DETECTION ET DE DOSAGE	40
Méthodes qualitatives	40
Méthodes quantitatives	41
CHAPITRE 7 - METABOLISME ET ELIMINATION	45
Principaux travaux expérimentaux	45
Etude analytique des étapes du métabolisme du Paraquat	47
CHAPITRE 8 - INTOXICATION AU PARAQUAT CHEZ L'ENFANT	56
A - Exposé des observations	56
B - Discussion	70
CHAPITRE 9 - TRAITEMENT	78
Traitement curatif	79
Traitement préventif	86
CHAPITRE 10 - PRONOSTIC	90
REGLEMENTATION ACTUELLE DE L'EMPLOI DU PARAQUAT	94
CONCLUSIONS	96
BIBLIOGRAPHIE	97

